

P. Schmitz

Mainz 1974

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

HYPHYS ENADENOME

Katamnestische Untersuchungen an 100 Fällen
mit besonderer Berücksichtigung
der suprasellären Ausdehnung und der Rezidivhäufigkeit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

Peter Schmitz
aus Köln

Mainz 1974



Fachbereichsdekan: Professor Dr. Langendorf
Referent: Professor Dr. Samii
Korreferent: Professor Dr. Dr. h.c. Schürmann

Inhaltsübersicht

	<u>Seite :</u>
I. <u>EINLEITUNG</u>	1
II. <u>ALLGEMEINER TEIL:</u> Pathologie, Diagnostik und Therapie der Hypophysenadenome	4
A. Vorbemerkungen zur Pathologie der Hypophysenadenome	4
- Art der Tumoren	4
- Häufigkeit, Geschlechtsverteilung und Erkrankungsalter	7
- Frage der Malignität	10
- Ausbreitungsrichtung der Adenome	12
B. Symptomatologie der Hypophysenadenome	16
- Chromophobe Adenome	16
- Eosinophile Adenome	28
- Basophile Adenome	33
C. Untersuchungsmethoden	34
D. Therapie der Hypophysenadenome	38
III. <u>EIGENE ERGEBNISSE</u>	41
A. Übersicht über das Krankengut	41
B. Symptomatologie unseres Krankengutes	44
C. Ausdehnung der Hypophysenadenome	49
D. Tumorausdehnung und Sehstörungen	55
E. Untersuchungsmethoden, Operationsverfahren	57
F. Ergebnisse der Nachuntersuchungen	59
- Postoperativer Verlauf Rezidiv- und Überlebensraten	61
- Todesursachen	70
- Rezidive	72
IV. <u>BESPRECHUNG</u>	76
V. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	87
VI. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	89

Digitized by the Internet Archive
in 2026

E I N L E I T U N G

Tumoröse Erkrankungen der Hypophyse fanden in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts immer mehr das Interesse der Wissenschaftler. Schon vorher waren durch den französischen Arzt Saucerotte (1772) Beschreibungen akromegaler Patienten gegeben worden. 1839 erwähnt Bressler drei Fälle von "Hypophysenkrebs", bei denen es sich nach Ansicht von Zülch (1956) um Hypophysenadenome gehandelt haben kann. 1886 prägte Pierre Marie den Begriff Akromegalie, und ein Jahr später wurde das von ihm beschriebene Krankheitsbild durch Minkowski mit der Hypophyse in Verbindung gebracht. Benda ordnete 1900 die schon vorher bekannten verschiedenen Zellformen der Hypophyse einzelnen Adenomtypen zu, wobei ihm schon damals auffiel, daß diese Zuordnung nicht in allen Fällen streng durchzuführen war und Zwischenformen - Mischtypen - auftreten können. Obwohl Fraenkel, Stadelmann und Benda (1901) Hyperplasie von eosinophilen Zellen bei akromegalen Patienten beobachtet und deshalb von Überfunktion gesprochen hatten, glaubten anfangs die meisten anderen Autoren, daß die Akromegalie durch eine hypophysäre Unterfunktion zustande käme und versuchten entsprechend, sie durch Hypophysektomie experimentell zu erzeugen, was aber fehlschlagen mußte (Handelsmann und Horsley 1911, Crowe, Cushing und Homans 1910). Den Beweis für eine Aktivität der Hypophyse bei der Genese der Akromegalie und des Gigantismus erbrachten 1922 Evans und Long durch experimentelle Erzeugung des Gigantismus an Ratten. Erst nach 1910 erkannte man langsam, daß die weitaus häufigere Form von Hypophysentumoren ohne Akromegalie auftrat und stattdessen häufig mit dem klinischen Bild einherging, das durch Hypophysektomie hervorzurufen war. In der Mitte der zwanziger Jahre erlangten die Intermediärformen

zwischen eosinophilen und chromophoben Adenomen und zwischen Über- und Unterfunktionszeichen im klinischen Bild erstmals besonderes Interesse (Dott und Bailey 1925, Bailey und Cushing 1928). 1932 erkannte Cushing als erster die basophilen Adenome als eine der Ursachen des seitdem nach ihm benannten Syndroms.

Den ersten, noch erfolglosen Versuch, auf intrakraniell temporalem Weg einen Hypophysentumor zu entfernen, machte Victor Horsley im Jahre 1889. 1905 schlug Krause dann als erster vor, auf intrakraniell, aber extraduralem Weg durch die vordere Schädelgrube zur Sella hin vorzudringen. Diese Methode wurde in den folgenden Jahren von Mc Arthur (1912), Frazier (1913) und Cushing (1935) modifiziert. Heuer gab 1920 eine intrakraniell-intradurale Zugangsroute zur Hypophysenregion an. In der Modifikation von Dandy (1938) ist dieses Verfahren mit geringen Veränderungen das heute gebräuchlichste intrakranielle Operationsverfahren. Wegen anfänglicher Schwierigkeiten und des hohen Risikos bei den intrakraniellen Operationen wurde schon früh auch nach anderen Zugangswegen gesucht. So berichtete Schloffer (1907) über eine erfolgreiche Freilegung durch Aufklappen der Nase. Hirsch (1910) entwickelte einen submukösen septalen Zugang durch die Nase zur Keilbeinhöhle, und Cushing (1914) legte die Keilbeinhöhle von der Oberlippenschleimhaut aus frei.

Die intrakraniellen Eingriffe wurden bald ganz von den transphenoidalen verdrängt, da sie technisch leichter und mit erheblich geringerer Mortalität behaftet waren. Als man aber auf die hohe Rezidivrate nach transnasalen Operationen aufmerksam wurde, wurde sie von den meisten Neurochirurgen verlassen, was umso leichter fiel, als in der Zwischenzeit große Fortschritte mit intrakraniellen Operationen gemacht worden waren.

Neuerdings erleben die nach wie vor risikoärmeren trans-sphenoidalen Eingriffe eine Wiedergeburt, begünstigt durch die Verwendung des Operationsmikroskopes und den Einsatz des Bildwandlers, der dem Operateur eine genaue Lokalisation während der Operation ermöglicht.

Beschreibungen des klinischen Erscheinungsbildes und der Behandlungsergebnisse an größeren Serien von Patienten mit Hypophysenadenomen wurden von Henderson (1939), Bakay (1950), Davidoff und Feiring (1948), Younghusband, Horrax, Hurxthal, Hare und Poppen (1952), Tönnis, Oberdisse und Weber (1953), Heimbach (1959), Hirsch (1950, 1957) und Munding und Riechert (1967) gegeben.

In der vorliegenden Arbeit soll anhand eines Krankengutes von 100 Patienten das Ausmaß der suprasellären Ausdehnung untersucht und die Rezidivhäufigkeit ermittelt werden. Zu diesem Zweck wurden die Krankengeschichten aller Fälle und die vorhandenen Luftencephalogramme ausgewertet, und es wurde versucht, durch Nachuntersuchungen sowie Nachfrage bei Angehörigen, Hausärzten und Ämtern die postoperativen Krankheitsverläufe möglichst lückenlos zu erfassen.

ALLGEMEINER TEIL

A. Vorbemerkungen zur Pathologie der Hypophysenadenome

Art der Tumoren

Hypophysenadenome sind in der Regel gutartige Geschwülste, die von den normalen Zellen des Hypophysenvorderlappens ausgehen. Sie werden demnach zu den epithelialen intrakraniellen Geschwülsten gezählt (Zülch 1956). Die Tumorzellen unterscheiden sich mikroskopisch nicht von den normalen Zellen der Hypophyse, und auch der gewebliche Aufbau der Adenome entspricht dem der normalen Hypophyse. Lediglich der zahlenmäßige Anteil der Zellen ist bei den Adenomen sehr viel anders als im Hypophysengewebe. In den Tumoren sind zudem degenerative Veränderungen sehr häufig, während sie an der normalen Hypophyse eher selten beobachtet werden.

Entsprechend dem Vorkommen von eosinophilen, basophilen und chromophoben Zellen in der normalen Hypophyse werden eosinophile, basophile und chromophobe Adenome vorgefunden. Der Anteil der einzelnen Zellarten in der normalen Hypophyse beträgt ca. 52 % chromophobe Zellen, 37 - 43 % azidophile und 7 - 11 % basophile (Rasmussen 1933, Zülch 1956). Demgegenüber weisen die Adenome eine andere Häufigkeitsverteilung auf. Basophile Adenome sind weitaus seltener als dem Anteil basophiler Zellen entsprechen würde, chromophobe Adenome etwa drei - bis viermal so häufig wie eosinophile Adenome.

Von den eosinophilen und chromophoben Tumoren wurden schon sehr früh die sogenannten Übergangs- oder Mischtypen abgetrennt, da sich Schwierigkeiten bei der histologischen Klassifizierung und der Zuordnung zum klinischen Bild ergeben hatten (Benda 1900, Fraenkel, Stadelmann und Benda 1901, Dott und Bailey 1925,

Bailey und Davidoff (1925). Bailey und Cushing (1928) unterteilten die Adenome sehr weitgehend und unterschieden sechs Formen mit fast fließendem Übergang von rein eosinophilen zu rein chromophoben Tumoren, denen klinisch verschieden stark ausgeprägte Bilder von Akromegalie ("Fugitive Akromegalie") entsprechen sollten.

In neuerer Zeit haben sich Tönnis, Müller und Brilmayer (1953), Müller (1954), Brilmayer, Marguth und Müller (1957) um eine sorgfältigere Abgrenzung der Mischtypadenome von den chromophoben Adenomen einerseits und den eosinophilen Adenomen andererseits bemüht. Sie konnten zeigen, daß neben histologischen Unterschieden auch solche des klinischen Erscheinungsbildes bestehen. Vor allem die Ergebnisse von Untersuchungen der Hormonausscheidung erwiesen sich als wertvoll. Während bei den chromophoben Adenomen die Ausscheidung der Corticoide im Urin deutlich reduziert war, lag sie bei den Mischtypen im Normbereich. Ebenfalls vermindert waren die 17-Keto-Steroide bei den chromophoben Tumoren und den männlichen Patienten mit Mischadenom; hingegen wiesen die Mischadenomträgerinnen hier etwa normale Werte auf. Die eosinophilen Adenome waren durch eine Erhöhung der Corticoide und eine Verminderung der 17-Keto-Steroide im Urin gekennzeichnet. Akromegale Symptome waren in wechselndem Ausmaß vorhanden, meist weniger stark ausgeprägt als bei eosinophilen Geschwülsten. Aufgrund der histologischen und der endokrinologischen Befunde zählen die Autoren das Mischtypadenom zu den endokrin aktiven, das chromophobe zu den endokrin inaktiven Geschwülsten.

Unter den eingangs erwähnten regressiven Veränderungen in Hypophysenadenomen steht die Verflüssigung mit Zystenbildung an erster Stelle. Dott und Bailey (1925) sowie Henderson (1939) fanden sie jeweils bei 17 % ihrer Patienten, McLean (1936) in 20 - 30 %, Heimbach (1959) bei 22 %.

Relativ häufig sind intratumorale Blutungen, die spontan durch rasches Tumorwachstum, durch Traumen und als Bestrahlungsfolge auftreten können (Röttgen und Peters 1952). In den meisten Fällen läßt sich anamnestisch eine plötzliche, schlagartige "apoplektiforme" Verschlechterung feststellen. Über solche intratumorale Blutungen haben Brougham (1950), List (1952), Schnitker (1952), Röttgen und Peters (1952), Müller und Pia (1953), Krueger, Unger und Roswit (1960), Brenner und Sunder-Plassmann (1966) und Guarnaschelli und Talalla (1972) berichtet.

Auch in unserer Patientenserie wurden kleinere intratumorale Blutungen und andere regressive Veränderungen beobachtet. Zwei dieser Fälle seien stellvertretend für die anderen an dieser Stelle referiert:

Im ersten Fall handelt es sich um eine 46-jährige Patientin (Nr.76), die vor 9 Jahren wegen eines Hypophysentumors mit einer Radiogoldimplantation in die Sella behandelt worden war. Über acht Jahre nach der Bestrahlung war die Patientin beschwerde- und symptomfrei. Seit einem halben Jahr klagte sie über Leistungsabnahme, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und Schwindelgefühl. Die angegebenen Sehstörungen waren bei der Untersuchung nicht nachzuweisen. Nach den Röntgenaufnahmen dehnte sich der Tumor vor allem in die Keilbeinhöhle und nur wenig über das Sellaniveau nach oben hin aus. Die transfrontale Trepanation entdeckte eine große, mit hell-xanthochromer Flüssigkeit gefüllte Zyste, in der nur geringe solide Anteile eines chromophoben Adenoms gefunden werden konnten. Vier Jahre nach dem Eingriff geht es der Patientin gut und es lassen sich keine Anzeichen eines Rezidivs feststellen.

Bei dem zweiten Patienten, einem 36-jährigen Mann (Fall Nr.73), der sich wegen seit 6 Wochen bestehender linksseitiger Sehstörungen mit temporaler Gesichtsfeldeinschränkung zur Abklärung in der Nervenklinik befand, traten plötzlich während des stationären Aufenthaltes zusätzlich zu den Sehstörungen heftigste linksbetonte Stirnkopfschmerzen zusammen mit einer Augenmuskelparese links auf. Die neuroradiologischen Untersuchungen wiesen ein großes intra-und extraselläres Adenom der Hypophyse nach. Aufgrund des akuten Ereignisses bestand kein Zweifel an dem Vorliegen einer intratumoralen Blutung, weshalb eine sofortige Operation vorgenommen wurde.

Bei der Kraniotomie fand sich ein großes Hypophysenadenom mit intrasellärer Blutung und Perforation in den suprasellären Bereich. Der Tumorentfernung wurde eine Telekobaltnachbestrahlung angeschlossen. Unter entsprechender Hormonsubstitution ist der Patient während der letzten vier postoperativen Jahre voll arbeitsfähig und es besteht kein Verdacht auf ein Rezidiv.

Als weitere regressive Veränderung werden, wenn auch selten, Verkalkungen in Hypophysenadenomen angetroffen (Kraus 1926, Mc Lean 1936, Dandy 1938, Müller und Uvdarhelyi 1955).

Häufigkeit, Geschlechtsverteilung und Erkrankungsalter

In einem neurochirurgischen Krankengut beträgt der Anteil der Hypophysenadenome an allen Hirntumoren etwa 7 - 10 %.

Mikroadenome ohne klinische Bedeutung oder adenomatöse Hyperplasien sollen bei ungefähr 10 % aller Menschen vorkommen:

Erdheim (1926) sah solche Miniaturadenome in 10 % der untersuchten Hypophysen, (1926) Kraus 25 mal unter 300 Fällen

(= 8,3 %), Costello (1936) sogar bei 22,5 % von 1000 Hypophysen.

Ob die Miniaturformen Vorstufen von später klinisch relevanten Tumoren sind oder sein können ist noch ungeklärt (Zülch 1956).

Unter den Adenomen der Hypophyse überwiegen sehr deutlich die rein chromophoben Tumoren, auch wenn man berücksichtigt, daß die einzelnen Autoren verschiedene Ein- und Unterteilungen der Hypophysenadenome vornehmen. So werden oft die Mischtypadenome nicht gesondert aufgeführt und in wechselnder Weise den chromophoben oder den eosinophilen Adenomen zugeordnet. Während Heimbach (1959) ein Verhältnis von 6 : 1 chromophoben zu eosinophilen Tumoren angibt, finden die meisten anderen Autoren ein Verhältnis von 3-4 : 1 zwischen chromophoben und eosinophilen Adenomen. Unsere Einteilung und die Häufigkeit der einzelnen Adenomtypen in der von uns untersuchten Tumorserie zeigt Tabelle 5 (Seite 42).

Basophile Adenome bleiben in der Regel sehr klein, überschreiten kaum jemals die Sella und sind deshalb in neurochirurgischem Krankengut nicht häufig anzutreffen. In unserer Serie war kein eindeutig als basophil zu klassifizierender Tumor vertreten.

Insgesamt beobachteten wir 44 Männer und 56 Frauen. Die Beziehungen zwischen Tumortyp und Geschlecht zeigt die folgende Tabelle:

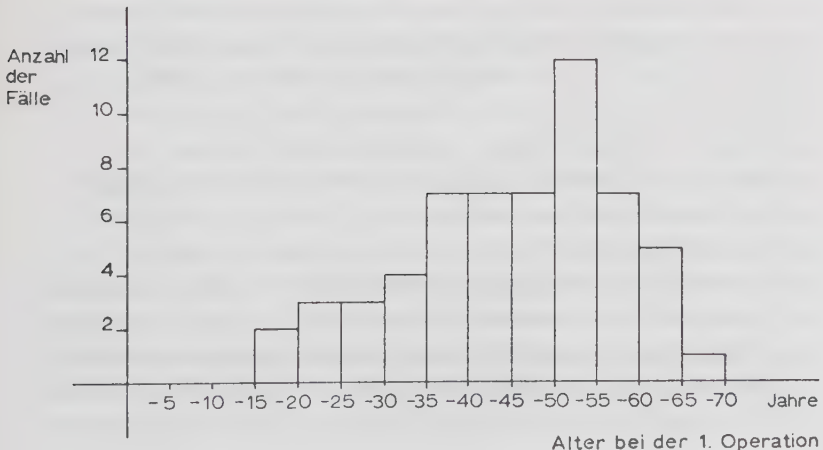
Tabelle 1

Tumortyp	Männer	Frauen
chromophobe Adenome	30	30
Mischtypen ohne Akromegalie	7	11
Mischtypen mit Akromegalie	3	7
eosinophile Adenome	4	8
Gesamtzahl	44	56

Daraus ergibt sich in Übereinstimmung mit der Literatur (Frazier u. Grant 1925, Younghusband u. Mitarbeiter 1952, Heimbach 1959, Zülch 1956, Poppen 1963, Munding u. Riechert 1967), daß bei chromophoben Adenomen keine signifikante Geschlechtsbevorzugung besteht. Einzelne Autoren (Bakay 1950, Nurnberger u. Korey 1953, Kurland 1958) sahen allerdings häufiger Männer unter den chromophoben Adenomen. In der Tabelle fällt auf, daß bei den Geschwülsten mit chromophilen Zellen, also den eosinophilen und gemischtzelligen Adenomen, der Anteil der Frauen überwiegt. Poppen (1962) berichtete über 42 Frauen und 28 Männer. Auch Munding und Riechert (1967) sahen bei ihren Patienten mit azidophilen Adenomen ein Überwiegen der Frauen im Verhältnis 2, 3 : 1 .

Chromophobe Adenome treten vorwiegend zwischen dem 35. und 60. Lebensjahr auf mit einem Häufigkeitsgipfel um das 50. Lebensjahr. In der Jugend und im hohen Alter sind alle Hypophysenadenome außerordentlich selten, wenn sie auch vorkommen: Zülch (1956) erwähnt einen Patienten mit 3 Jahren, Ruf (1970) beobachtete ein chromophobes Adenom bei einem 79-jährigen Mann. In unserer Serie war der jüngste Patient zum Zeitpunkt der Operation 14 (Mischtyp) und der älteste 68 Jahre alt (chromophob). Der Häufigkeitsgipfel bei eosinophilen Adenomen liegt etwa ein bis zwei Jahrzehnte früher, derjenige der Mischtypen zwischen dem der chromophoben und dem der eosinophilen Adenome (mittleres Manifestationsalter nach Tönnis (1962) bei chromophoben Adenomen 45 Jahre, bei Mischtypen 33 Jahre, bei eosinophilen Adenomen 28 Jahre).

Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung der rein chromophoben Adenome unserer Serie im Zeitpunkt der Operation.



Frage der Malignität

Umstritten ist bis heute das Vorkommen von malignen Hypophysenadenomen. Einzelbeschreibungen von Fällen mit angeblich infiltrierendem Wachstum und typischen, auf Bösartigkeit hinweisenden histologischen Bildern liegen in großer Zahl vor. In vielen Tumorserien werden einige der Geschwülste als Adenokarzinome betrachtet, teils wegen der Histologie und der Ausbreitung, teils wegen des außerordentlich raschen und ungünstigen Verlaufes. Henderson (1939) beschrieb in der Cushing-Serie 11 von 338 Fällen als maligne, Feiring, Davidoff und Zimmermann (1953) reduzierten diese Zahl nach genauer Durchsicht dann aber auf drei Fälle (0,9 %).

Sie selbst beschrieben weitere drei primäre Hypophysenkarzinome unter 77 Fällen (= 4 %). Bailey und Cutler (1940) fanden drei Adenokarzinome unter 81 Hypophysentumoren (= 4 %), Bakay (1950) drei unter 232, und Heimbach (1959) ebenfalls drei unter 105 Fällen. Jefferson (1940) bezeichnet als "maligne Adenome" alle jene Tumoren, die ihre Kapsel durchbrechen und in den Sinus cavernosus eindringen.

Auch Metastasierung bei Hypophysentumoren ist in der Literatur beschrieben (ausführliche Übersicht bei Zülch 1956). Zülch setzt sich mit der Frage der Malignität eingehend auseinander. Er führt aus, daß die Autoren ihre Tumoren nach ganz verschiedenen Kriterien beurteilten und sie dann als maligne einstufte. Das Vorkommen von Mitosen sei kein ausgesprochenes Zeichen der Bösartigkeit, lediglich ein Hinweis auf rasches Wachstum. Polymorphie und Mehrkernigkeit (der eosinophilen Adenome) berechtigten mit Sicherheit nicht von vornherein zum Prädikat der Bösartigkeit. Echte Infiltration eines Hypophysenadenoms in Hirngewebe sah Zülch nur in einem einzigen Fall. Mechanisches Vordringen in die Knochenspongiosa

oder Weiterschieben in den weichen Hirnhäuten nach deren Durchbrechung könne man nicht ohne weiters als "bösartig" bezeichnen, auch nicht "Destruction" des Knochens, da diese selbst bei den langsam wachsenden Tumoren vorkomme. Zudem sei histologisch schwer feststellbar, wann ein Knochen "destruiert", wann nur druckatrophisch sei. Um als primäres Hypophysenkarzinom anerkannt zu werden, müßte eine Geschwulst folgende Voraussetzungen erfüllen: sie müßte gegen das Hirn primär infiltrierend und zerstörend - nicht durch Druckatrophie!- vordringen, metastasieren und die Gewebeeigenschaften eines malignen epithelialen Gewächses haben. Nach kritischer Würdigung der in der Literatur angeführten Fälle kommt Zülch zu dem Schluß, daß es sich bei vielen der beschriebenen "Hypophysenkarzinome" in Wirklichkeit um Metastasen unerkannt gebliebener Primärtumoren gehandelt hat, die selbst bei sorgfältigster Untersuchung den Sektanten entgehen könnten. Bei den wenigen, nicht einmal zureichend beschriebenen Fällen mit Metastasierung im Liquorraum möchte Zülch bezweifeln, daß es sich um Hypophysentumoren gehandelt hat. Während er also das Vorkommen von malignen Hypophysenadenomen entschieden bestreitet, werden entsprechende Beobachtungen von anderen Autoren auch in jüngerer Zeit immer wieder mitgeteilt (Moberg 1958, 1959; Scholz, Gastineau und Harrison 1962; Lepoire, Schmitt und Pierson 1964; Solitare und Jatlow 1967).

Wachstums- und Ausbreitungsrichtung der Adenome

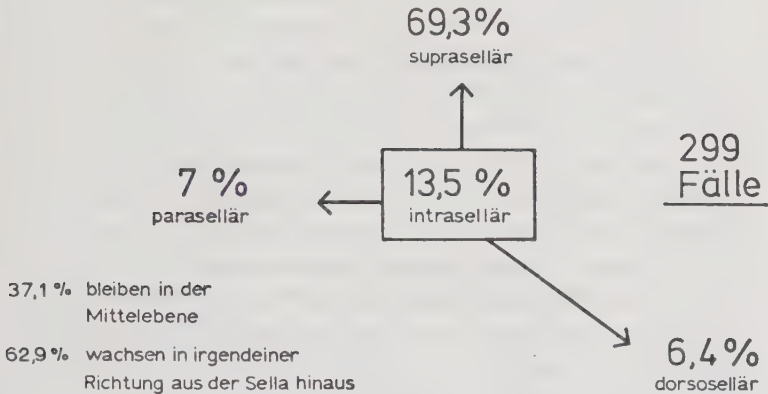
Hypophysenadenome kommen in allen Größen von nur mikroskopisch wahrnehmbaren "Mikroadenomen" (Costello 1936) bis zu mächtigen, etwa apfelgroßen Geschwulstmassen vor. In frühen Stadien können sich die Geschwülste verschieden verhalten: während einige, vor allem chromophobe Adenome bereits das Chiasma komprimieren, ohne die Sella verändert zu haben

(Cushing 1935, Tönnis 1962), vergrößern die langsam wachsenden eosinophilen Adenome die Sella oft hochgradig, lange bevor sie auf das Chiasma zu wirken beginnen.

Da das aus derbem Bindegewebe bestehende Diaphragma sellae dem Tumordruck besser widerstehen kann als die knöchernen Wände der Sella (Jefferson 1940), erfolgt im allgemeinen zunächst eine Ausweitung der Sella in seitlicher Richtung gegen den Sinus cavernosus und abwärts gegen die Keilbenhöhle hin, deren Raum mehr und mehr von der erweiterten Sella eingenommen wird. Bei asymmetrischem Wachstum kann in diesen Fällen auf Röntgenaufnahmen der Sellaboden doppelt konturiert erscheinen. Wird das Diaphragma dann durchbrochen, so wächst der Tumor unter Anhebung des Chiasma opticum und der darüberliegenden Aa. cerebri anteriores nach oben gegen den dritten Ventrikel vor, der bei weiterem Wachstum in seinem vorderen unteren Abschnitt eingedellt wird. Noch höher hinaufreichende Geschwülste können den Boden des dritten Ventrikels durchbrechen und zu einer Anhebung von Fornix und Balken führen. Gelegentlich werden dabei die Foramina Monroi verlegt, und es resultiert ein Hydrocephalus internus occlusus. Bei vielen der suprasellär entwickelten Adenome findet man in Höhe des Diaphragma eine typische taillenförmige Einschnürung, die intrasellären und suprasellären Tumoranteil voneinander abgrenzt ("Sanduhrform" Zülch 1956).

Neben der suprasellären Ausdehnung, der zahlenmäßig die größte Bedeutung zukommt, werden bei Tumoren mit hoher Wachstumstendenz auch andere Ausbreitungsrichtungen und -wege beobachtet, die im einzelnen durch Jefferson (1940) sowie White und Warren (1945) untersucht und durch Beispiele belegt sind. Abbildung 2 zeigt die Häufigkeit extrasellären Wachstums bei 299 Fällen von Tönnis (1962).

Abbildung 2 Extraselläre Ausdehnungen
(aus Tönnis 1962)



Nach White und Warren (1945) lassen sich sechs Hauptausbreitungsrichtungen angeben:

1. Die oben beschriebene supraselläre Ausdehnung ("Hypothalamic extension" bei Jefferson)
2. Pharyngeale Ausdehnung. Auch diese kommt in leichter Ausprägung sehr häufig vor, indem der Sellaboden arrodiiert wird, und der Tumor sich in der Keilbeinhöhle oder dem Keilbeinkörper ausbreitet. Dagegen gehört ein wirkliches Vordringen bis an den Pharynx zu den großen Seltenheiten und ist nur in kuriosen Einzelfällen beschrieben (Kraus 1926, Bailey und Cutler 1940, Tiwisina und Brockhoff 1966). Vielleicht sollte man anstelle von pharyngealer besser von sphenoidaler Ausbreitung sprechen.
3. Eindringen in den Sinus cavernosus. Solche Tumoren haben gewöhnlich ihre Kapsel und die mediale Wand des Sinus cavernosus durchbrochen. Sie ummauern dann die durch ihn

hindurchlaufende Strukturen, Augenmuskelnerven und Carotis, und können sogar in das Cavum Meckeli eindringen. Jefferson (1940) erwähnt solche Fälle mit Trigemusanästhesie. Weinberger, Adler und Grant (1940) sahen bei 169 Fällen 14 mal Invasion in den Sinus cavernosus. Weitere Beschreibungen geben Tiwisina und Brockhoff (1966).

4. Temporale Extension. Lateral gerichtetes Ausweichen des Tumors zwischen Chiasma und Sinus cavernosus führt zu Einwachsen in die mittlere Schädelgrube mit Kompression eines Tractus opticus und des Temporallappens. (Vosskuhler 1940, Henderson 1939, Jefferson 1940). Die Strukturen des Sinus cavernosus brauchen nicht beeinträchtigt zu sein!
5. Retroselläre Ausdehnung. Wächst die Geschwulst unter Zerstörung von Dorsum sellae und Clivus nach hinten, so können sich die Tumormassen an der Basis entlang bis zur Pons vorschieben. Auch die Pyramidenspitzen können arrodiert sein (White und Warren 1945). Es resultiert eine Kompression der Pons, der beiden Hirnschenkel und der von dieser Region ausgehenden Hirnnerven.
6. Frontale Ausdehnung. Während bei der häufigen suprasellären Ausdehnung das Chiasma nach vorne oben gedrängt wird, sodaß der im vorderen Chiasmawinkel sichtbare Adenomteil kleiner als der retrochiasmale, höher hinaufreichende Knoten ist, schiebt sich bei der frontalen Ausdehnung die Hauptmasse der Geschwulst vor und unter dem Chiasma hindurch in die vordere Schädelgrube und komprimiert einen oder beide Frontallappen, Nervus olfactorius und Corpus callosum (Müller 1934, Jefferson 1940, White und Warren 1945).

Es sind außerdem noch weitere Ausbreitungen bekannt, die aber nur selten zu beobachtende Ausnahmefälle darstellen dürften. Einwachsen in die Orbita wurde von Roth (1920) beschrieben, Henderson (1939) gibt die Möglichkeit einer Ausbreitung in die Fissura Sylvii an. Zülch (1956) sah ein Adenom mit flächenhafter Ausdehnung in der ganzen Diploe der Schädelbasis. Er betonte die große Ähnlichkeit dieses Falles mit echten infiltrierenden malignen Prozessen, zumal da die an die Oberfläche tretenden Knoten wie Metastasen aussähen, obwohl sie in örtlichem Zusammenhang mit der Primärgeschwulst ständen und nur durch Arrosion der Knochenspongiosa vorwärtswüchsen. Nichtsdestoweniger sind solche Tumoren natürlich inoperabel.

Fragt man nach den Gründen, warum die einen Tumoren zu dieser, die anderen zu jener Ausdehnungsrichtung neigen, so lassen sich der Zustand des Diaphragma sellae, die Art der Fixierung und die räumliche Lage des Chiasma, sowie die Kompaktheit der Sellawände als ursächliche Faktoren anführen. Von Tönnis (1962) wird zum Beispiel auf die Bedeutung angeborener Defekte des Diaphragma für frühzeitiges supraselläres Wachstum aufmerksam gemacht. Jefferson (1940) erwägt als weiteren Faktor auch verschieden ausgeprägte Proliferationstendenzen für die einzelnen Partien des Tumorgewebes.

B. Anamnese und klinische Symptomatik

1. Chromophobe Adenome

Chromophoben Hypophysenadenomen kommt nach heutigem Wissen keine eigenständige endokrine Funktion zu. Die bei ihnen zu beobachtenden Symptome sind daher bedingt durch Druckerscheinungen auf benachbarte Strukturen, vor allem also deren Funktionsverlust.

Da die normale Hypophyse nicht den ganzen Raum der Sella turcica ausfüllt, ist auch nach Beginn des expansiven Wachstums noch eine mehr oder weniger lange Phase klinisch stummen Verlaufes anzunehmen. Erst wenn dieser Reserveraum aufgebraucht ist, wird sich der Tumor durch Zeichen einer Hypophyseninsuffizienz bemerkbar machen. Je nach Ausmaß und Richtung des Tumorstwachstums können dann weiterhin Sehnervenkreuzung und andere Hirnteile betroffen werden.

Anamnestische Angaben

Die typische Anamnese von Trägern eines chromophoben Hypophysenadenoms beginnt mit langsam zunehmenden Kopfschmerzen und Sehstörungen in Form von Schleier oder Verschwommensehen. Manchmal geben die Patienten auch treffende Beschreibungen ihrer bitemporalen Gesichtsfeldeinengung. In vielen Fällen lässt sich durch genaues Befragen dann ermitteln, daß schon seit etlichen Jahren Störungen der gonadotropen Funktionen bestanden, die bei den Frauen zu Menstruationsunregelmäßigkeiten bis zur völligen Amenorrhoe, bei den Männern zu Minderung von Libido und Potenz geführt hatten. Diese Beschwerden können den auffälligeren und alarmierenderen Symptomen wie Kopfschmerzen und Sehstörungen

und damit der Diagnosestellung um eine bemerkenswerte Anzahl von Jahren vorausgehen; sie stellen wichtigste Frühsymptome dar.

Tabelle 2 Vergleich der Zahlen von Patienten, aufgeschlüsselt nach den von ihnen angegebenen Anamnesezeiten für die Symptome Gonadotrope Störungen (getrennt nach weiblich und männlich), Kopfschmerzen und Sehstörungen

Zeitdauer des Bestehens der Symptome	Gonadotrope Störungen		Kopf-schmerzen	Seh-störungen
	weiblich n = 13	männlich n = 12	n = 19	n = 38
0 bis >1/2 J.	-	2	10	19
1/2 bis > 2 J.	1	5	3	12
2 bis > 4 J.	2	1	4	3
4 bis > 8 J.	9	2	-	4
8 J. und mehr	1	2	2	-
Durchschnittliche Dauer	8 Jahre	5,2 Jahre	2,7 Jahre	1,5 Jahre

Kopfschmerzen hatten etwa 60 % der Patienten (siehe Tab. 3). Diese werden, wenn sie überhaupt lokalisiert werden können, meist in der Stirn oder Schläfengegend angegeben. Einige Patienten verspürten keinen eigentlichen Schmerz, sondern ein dumpfes Druckgefühl. Mundinger und Riechert (1967) betonen, daß aus der Lokalisation weder auf den Sitz noch auf die Größe des Tumors geschlossen werden kann.

Weitere wichtige Hinweise aus der Vorgeschichte sind verstärktes Durstgefühl und eine Zunahme des Körpergewichtes. Häufig wird über starke körperliche Ermüdbarkeit und Leistungsminderung geklagt. Den Patienten fällt es schwer, ihren gewohnten beruflichen Tätigkeiten nachzukommen. Zusätzliche

Behinderungen erleben die Patienten durch ein Nachlassen des Gedächtnisses und durch ihre Schwäche, sich bei geistiger Anstrengung zu konzentrieren. In einigen wenigen Fällen waren die Patienten derart abgestumpft, indolent und gleichgültig, daß durch diesen Umstand die Diagnose erst sehr spät gestellt und die Prognose entsprechend verschlechtert wurde. Suchenwirth und Bues (1961) wiesen auf die Bedeutung einer pathologischen Lactation als richtungsweisendes Frühsymptom bei Hypophysenadenomen hin. Allerdings ist dieses Symptom nicht häufig. Wir hatten unter unseren Fällen zwei Frauen mit persistierender Lactation:

Fall Nr. 18: Nach komplikationsreicher zweiter Schwangerschaft (Präeklampsie und Totgeburt) trat eine persistierende Galaktorrhoe auf. Die Patientin wurde erneut schwanger und gebär zwei Jahre später ein gesundes Kind. Während des ganzen Intervalls hatte die pathologische Lactation bestanden. Nach der dritten Schwangerschaft setzten nunmehr keine Regelblutungen mehr ein. Erst sieben Jahre später traten Sehstörungen (Schleiersehen) hinzu. Eine Lesebrille wurde verschrieben, half aber nicht. Nach einem weiteren Jahr wurde die Diagnose eines Sella-tumors bei der jetzt 40-jährigen Patientin gestellt. Befund: Visus und Fundus beidseits unauffällig, inkomplette bitemporale Hemianopsie. Chromophobes Hypophysenadenom.

Fall Nr. 84: Die zur Zeit der Operation 25-jährige Patientin hatte im Alter von zehn Jahren eine einzelne genitale Blutung. Im 14. Lebensjahr setzten dann sehr unregelmäßige Menstruationen ein mit Intervallen von 28 bis zu 90 Tagen. Trotzdem wurde die Frau mit 19 und 21 Jahren schwanger. Im Anschluß an die zweite Geburt sistierte die Lactation nicht, und die Patientin blieb amenorrhöisch. In der Folgezeit Gewichtszunahme von 11 Kg und auffällige Müdigkeit. Befund: auch objektiv keine Sehstörungen, Absonderung von 20 - 30 ml Milch täglich aus beiden Brüsten. Bei der letzten Nachuntersuchung drei Jahre nach der Operation bestand immer noch eine leichte Galaktorrhoe fort.

Tabelle 3 Die in den Krankengeschichten dokumentierten Symptome bei 58 chromophoben Hypophysenadenomen (28 Frauen und 30 Männer)

Sehstörungen (subjektiv)	49	85	%
Kopfschmerzen	35	60	%
Amenorrhoe oder Zyklusstörungen	15	54	% ¹
Libido- oder Potenzverminderung	13	43	% ²
Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Apathie	14	24	%
auffallende Blässe	13	22	%
Verminderung der Behaarung	11	19	%
Gewichtsanstieg	9	15	%
Erbrechen, Übelkeit	9	15	%
Schwindel	8	14	%
psychische Veränderungen	7	12	%
Oculomotoriusparese	6	10	%
Durst	5	9	%
persistierende Lactation	2	7	% ¹
erhöhte Schweißneigung	3	5	%
epileptiforme Anfälle	3	5	%
Facialisparese	3	5	%
Anosmie	1	2	%
vermehrte Behaarung	1	2	%
Exophthalmus	1	2	%

¹ von den 28 Frauen, ² von den 30 Männern

Mundinger und Riechert (1967) untersuchten die Initialsymptome bei denjenigen ihrer Patienten, die genaue Angaben über den Zeitpunkt des Auftretens und die Reihenfolge der ersten Krankheitszeichen machen konnten. Sie fanden, daß Sehstörungen allein oder kombiniert mit anderen Symptomen häufigste Initialsymptome sind, gefolgt von gonadotropen Störungen und Kopfschmerzen (Tabelle 4).

Tabelle 4 Vergleich der Initialsymptome bei chromophoben und eosinophilen Adenomen (aus Mundinger u. Riechert 1967)

Symptom	chromophobe Adenome n = 104	eosinophile Adenome n = 26
Sehstörungen	46,1 %	7,7 %
gonadotrope Stör.	33,6 %	23,1 %
Kopfschmerzen	30,8 %	38,5 %
Gewichtszunahme	22,1 %	3,8 %
Akrenzunahme	3,8 %	57,7 %

Die Anamnesedauer variiert sehr stark. Sie kann von wenigen Wochen bis zu mehreren Jahrzehnten betragen. Frazier und Grant (1925) erwähnen einen Patienten mit 29 Jahre währender Vorgeschichte, und im eigenen Krankengut hatten fünf Patienten mehr als achtjährige Krankengeschichten. Meist handelt es sich bei den lange bestehenden Störungen um endokrine Ausfälle. Im Falle einer Tumorblutung kann sich die Erkrankung auch sehr plötzlich bei einem bisher scheinbar völlig Gesunden zeigen (Brenner und Sunder-Plassmann 1966).

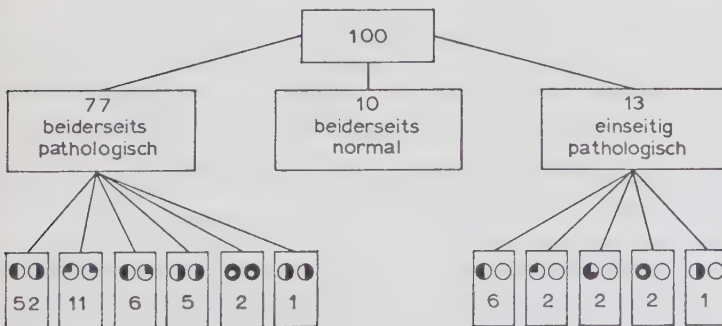
Untersuchungsbefunde

Kommen die Kranken in ärztliche Behandlung, dann lassen sich zumeist folgende Befunde erheben: Die vielfach Übergewichtigen Patienten (Oberdisse und Tönnis 1953 60 %, Younghusband 1952 35 %, Mundinger und Riechert 1967 56,5 %) haben eine weiche, dünne Haut mit charakteristischer, feiner Fältelung. Körper und vor allem Gesicht sind auffallend blaß, fahlgelb oder manchmal sogar kalkweiß. Die Haare am Körper werden spärlich und fallen schließlich ganz aus, bei Männern nach einer Zwischenphase mit weiblichem Behaarungstypus (Younghusband 1952).

Auffallend sind die leichte Ermüdbarkeit und die geringe körperliche Belastungsfähigkeit. Bei kleiner Anstrengung reagieren die Kranken sofort mit Schweißausbrüchen und Tachycardie. Es besteht eine ausgeprägte Neigung zu hypotoner Kreislaufdysregulation. Darüber hinaus lässt sich mit einem Wasserbelastungstest eine deutliche Tendenz zu Wassereinlagerung feststellen (nach Tönnis, Oberdisse und Weber 1953 in 86 % der chromophoben Adenome).

Das häufigste und wichtigste Symptom ist die Sehstörung, der objektiv Visus- und Gesichtsfelddefekte mit Atrophie der Papillen im Augenspiegelbefund entsprechen. Als charakteristische und typische Gesichtsfeldstörung gilt die bitemporale Hemianopsie aufgrund einer Kompression des Chiasma opticum durch einen sich suprasellär ausdehnenden Hypophysentumor. Nover (1962), der die Sehstörungen bei 100 Patienten mit Hypophysenadenomen der Kölner Augenklinik genau untersucht hat, fand diese Art der Gesichtsfelddefekte in 52 % der Fälle (= 58 % der pathologischen Befunde).

Abbildung 3 Gesichtsfeldbefunde bei Hypophysenadenomen
(aus Nover 1962)



Im allgemeinen beginnen die Gesichtsfelddefekte mit einer zentralwärts gerichteten Eindrängung der Außengrenzen im temporal-oberen Quadranten des Gesichtsfeldes und können dann über Befall des temporal-unteren, nasal-unteren und schließlich nasal-oberen Quadranten bis zur vollständigen Amaurose fortschreiten.

Von diesem typischen Ablauf der Gesichtsfelddefekte gibt es aber einige Abweichungen. So sah Nover (s.o.) unter 100 Fällen fünfmal homonyme Hemianopsien, viermal konzentrische Einengungen, sowie je einmal binasale und einseitige nasale Hemianopsie. In dem von uns untersuchten Krankengut* kamen bei sechs chromophoben und einem Mischtypadenom atypische Gesichtsfeldstörungen vor. Ein Patient hatte gleichzeitig Zentralskotome beidseits und konzentrische bzw. temporale Einengung. Homonyme Hemianopsie, einseitig parazentrales Skotom und Ausfall der unteren Gesichtsfeldhälfte kamen je einmal vor. Dreimal wurde konzentrische Einengung beidseits beobachtet, davon zweimal in Kombination mit zusätzlichem temporalen Ausfall. Diese Fälle mit atypischen Gesichtsfelddefekten sollen nachfolgend einzeln dargestellt werden:

1. Fall Nr. 4. Männl., 41 J. Seit 3/4 Jahr zunehmende allgemeine Schwäche, zeitweilig Kopfschmerzen, seit 1/2 Jahr stärkere Kreuzschmerzen, Impotenz. Drei Monate vor Aufnahme plötzlich Verlust des Sehvermögens auf dem rechten Auge. Seit kurzem starker Durst. Befund: Visus links 5/10, rechts Lichtschein, Gesichtsfeld links konzentrisch eingeengt. Papillen normal. Als Ursache für den akuten Visusverlust ließ sich bei der Operation eine Tumorblutung finden. 10 Tage nach der Operation verstarb der Patient an einem Hirnödem.

* Die Untersuchungen wurden in der Universitäts-Augenklinik Mainz (Direktor: Prof. Dr. A. Nover) durchgeführt

2. Fall Nr. 16 Weibl., 55 J. Seit 1/2 Jahr Verschwommensehen links. Keine weiteren Symptome. Befund: Visus rechts voll, links 5/15, Zentralskotom beidseits. Zusätzlich rechts temporaler Ausfall für Farben. Bei der letzten Nachuntersuchung (10 J.postop.) rezidivfrei. Voller Visus beidseits, kein Gesichtsfelddefekt, keine Papillenatrophie.
3. Fall Nr. 43. Männl., 41 J. In den letzten Monaten allgemeine Leistungsschwäche und schlechtes Aussehen. Oft kollapsartige Zustände. Vor 6 Monaten in Behandlung wegen "Neuritis nervi optici". Befund: Visus rechts 5/5, links 5/3, rechte Papille blasser, linksseitige homonyme Hemianopsie. Exitus am 4.postop. Tag wegen schwerster Kreislaufregulationsstörungen.
4. Fall Nr. 80. Männl., 56 J. Seit einigen Jahren Adynamie und Impotenz, seit drei Wochen Augenflimmern beim Lesen. Befund: Papillen beidseits blass li. re., beidseits konzentrische Einengung und temporale Hemianopsie für kleine Marken. Der Tumor erreichte den Boden des dritten Ventrikels. Am 1. postop. Tag starb der Patient an einer in den rechten Seitenventrikel einbrechenden Blutung.
5. Fall Nr. 85 Weibl., 32 J. Seit 7 Jahren anschließend an komplikationslose Entbindung unregelmäßige Regelblutungen, seit 3 Jahren Amenorrhoe. Manchmal Kopfschmerzen und Mißempfindungen im Rücken. Seit 6 Wochen Verschwommensehen re. Befund: Visus 5/3 bds., kleines parazentrales Skotom rechts. Der Tumor erreichte den Boden des dritten Ventrikels. Die Patientin kam am 5. Tag postop. ad exitum. Bei der Sektion wurden ein massives, teils interstitielles Lungenödem und ausgeprägte Hirndruckzeichen festgestellt.
6. Fall Nr. 94. Männl., 64 J. Seit längerem leichter Druck im Kopf, seit drei Wochen Verschwommen- und Doppeltsehen. Befund: beidseits beginnende einfache Opticusatrophie, Gesichtsfelder beidseits hochgradig konzentrisch eingengt bei vollständigem temporalem Ausfall rechts und Ausfall des temporal oberen Quadranten links. Neurologisch sonst nicht auffällig. Der Tumor reichte bis zum Boden des dritten Ventrikels. Wegen des Alters des Patienten wurde er transnasal entfernt. Der Patient war bei der letzten Nachuntersuchung (1 1/2 Jahre postop.) rezidivfrei.
7. Fall Nr. 59 (Mischtypadenom ohne Akromegalie). Weibl., 25 J. Seit einigen Jahren zunehmende Kopfschmerzen, die vom Hinterkopf in die Gegend über dem linken Auge ausstrahlten. Seit 4 Jahren unregelmäßige Blutung, seit 2 Jahren Amenorrhoe. Vor einem Jahr Sehverschlechterung. Retrobulbäre Neuritis und Schilddrüsenunterfunktion werden diagnostiziert. Anschließend Therapie mit Prednison wegen Verdachts auf Encephalomyelitis disseminata. Vor 8 und 4 Wochen jeweils ungeklärt gebliebenes Erbrechen. Allgemeine Abgeschlagenheit, Gewichtszunahme von 8 Kg, ständiges Schlafbedürfnis.

Befund: Visus rechts nicht prüfbar wegen Amblyopie. Links 5/20, Opticusatrophie bds. re.>li., Ausfall der unteren Gesichtsfeldhälfte links für kleine Prüfmarken, für große lediglich Ausfall des nasal-unteren Quadranten. Großes Mischtypadenom, bis zu den For.Monroi reichend, mit Destruktion von Dorsum sellae und oberem Clivusanteil; Einbruch in die Keilbeinhöhle. Nur partielle Resektion, da Kapsel nicht vom Hypothalamus lösbar. Visus postoperativ links 5/5, Ausfall im Bereich des nasalen unteren Quadranten. 6 Monate später erneut Kopfschmerzen und Sehverschlechterung. Nach weiteren 3 Monaten allgemeine Leistungsminderung, Abnahme des Gedächtnisses. 13 Monate nach der Primäroperation erneuter Eingriff mit Ausräumung einer mit altem Blut gefüllten Zyste; an der Kapselwand dünner Saum von Tumorzellen. Telekobaltnachbestrahlung mit 6000 gammaR. Heute, vier Jahre nach der zweiten Intervention kein Anhalt für erneutes Rezidiv.

Die Variabilität der Gesichtsfelddefekte läßt sich durch Abweichungen der primären Lage des Chiasma und seine Beziehung zu den Tumormassen einerseits und den Aa.cer. anteriores andererseits erklären. So spricht eine bitemporale Hemianopsie für einen von unten gegen den Vorderabschnitt des Chiasma drückenden Tumor bei normaler Chiasmalage. Eine Vorverlagerung der Sehnervenkreuzungen kann zu bitemporalen Zentralskotomen führen, indem durch den Tumordruck die im hinteren Chiasmaanteil kreuzenden Maculafasern beeinträchtigt werden. Andrängung des Chiasma gegen die Arteriae cer. anteriores, die manchmal tiefe Druckfurchen auf der dorsalen Fläche des Chiasma hervorrufen, erklärt Ausfälle der unteren Gesichtsfeldhälfte (Jefferson 1940). Einseitige Amaurosen zeigen ein vorwiegendes Betroffensein eines N.opticus aufgrund einer prächiasmalen Tumoralage, homonyme Hemianopsien die eines Tractus opticus bei Präfixation des Chiasma.

Neben den Störungen der Sehfunktion sind weitere Hirnnervenausfälle oder andere neurologische Störungen selten. Meist weisen sie auf extraselläres Wachstum hin.

Die Augenmuskelnerven, vor allem der Oculomotorius, sind am häufigsten betroffen. Leichte Oculomotoriuschwäche, bedingt durch Druck auf die medialen Wände des Sinus cavernosus, bewirkt das häufig angegebene Doppelsehen ohne merklichen Divergenzstand des Auges (Jefferson 1940). Dies ist noch kein Zeichen für extraselläres Wachstum und verschwindet nach der Operation wieder restlos. Ein vollständiges Sinus-cavernosus-Syndrom ist dagegen gekennzeichnet durch Irritation von drittem, viertem und sechstem Hirnnerven sowie Protrusio bulbi mit Chemosis. Bisweilen erreicht ein Adenom das Cavum Meckeli und schädigt den Trigeminus mit den entsprechenden Sensibilitätsstörungen oder Schmerzen. Noch seltener wird bei frontaler Ausdehnung einmal eine Schädigung des Tractus olfactorius bemerkt. Frontale und temporale Ausbreitung können epileptische Anfälle hervorrufen. Platzen eines zystischen Tumors oder Tumorblutungen mit Kapselspannung gehen oftmals einher mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Schüttelfrost, Lähmungen, Aphasie und Benommenheit bis zum Koma. Fast immer kommt es in solchen Fällen auch zu einer schlagartigen Verschlechterung des Sehens, unter Umständen bis zur Amaurose. Ist das Vorhandensein eines Adenoms noch nicht bekannt, dann kann die richtige Diagnose ausnahmsweise in diesen Situationen recht schwierig sein. Ganz und gar untypisch für ein Hypophysenadenom ist heute die Feststellung einer Stauungspapille. In der vorliegenden Serie wurde sie bei keinem Patienten bemerkt. Sie tritt erst dann auf, wenn das Geschwulstwachstum durch eine Verlegung der Foramina Monroi zu einem Hydrocephalus int.occl. geführt hat (Bakay 1950, Oberdisse und Tönnis 1953). Dementsprechend kam sie in der Zeit vor Entwicklung der Hypophysenchirurgie häufiger zur Beobachtung.

Mit den psychischen Veränderungen bei Trägern von Hypophysenadenomen haben sich Schürmann (1951), Amici (1960) und Fischer (1963) eingehend befasst. Je nach Dauer des Bestehens der Erkrankung beziehungsweise der Tumorausdehnung und abhängig vom Ausmaß der endokrinen Ausfälle kommen danach verschiedene psychopathologische Syndrome zur Beobachtung.

Im Vordergrund stehen Triebveränderungen, und zwar ausschließlich Verminderungen nach einer anfänglich auch möglichen vorübergehenden Steigerung. Die Kranken werden träge, antriebslos und gleichgültig, während die Intelligenz durch die Erkrankung nie gestört ist. In einigen Fällen besteht eine Euphorie bei fehlender Krankheitseinsicht, in der Mehrzahl aber eine gesenkte, depressive Stimmungslage. Der Eindruck der Trägheit wird noch verstärkt durch ein erhöhtes Schlafbedürfnis und eine Umkehrung des Tag-Nacht-Rhythmus.

Dieses "Syndrom der hypophyseodiencephalen Antriebs- und Aktivitätsstörung" (Schürmann 1951) kann dann in Spätstadien zusätzlich von einem amnestischen Psychosyndrom mit langsamer Auffassung, ideenflüchtigem Denken und Beeinträchtigung des Gedächtnisses überlagert werden. Von stirnhirnbedingten Antriebsstörungen können hypophyseodiencephale Antriebsstörungen dadurch unterschieden werden, daß Wesensänderungen den Adenomkranken bewußt sind und in ihnen ein quälendes Insuffizienzgefühl hervorrufen. Durch willentliche Anstrengung sind sie kurzzeitig in der Lage, ihre Passivität und Initiativlosigkeit zu überwinden, um sehr bald wieder hochgradig erschöpft in den vorherigen Zustand zu verfallen. Dagegen fehlt im Gegensatz zur Antriebsminderung bei Frontalhirnschäden bei endokrin bedingter Aktivitätsverminderung die Fremdanregbarkeit.

Frontalbedingte Antriebsstörungen können in wenigen Einzelfällen allerdings selbst einmal durch ein Hypophysenadenom bedingt sein. In unserem Material wurde bei einem Patienten, der unter hochgradiger Stumpfheit und Antriebsstörung sowie ausgeprägter Konzentrationschwäche litt, ein ungewöhnlich großes, in die vordere Schädelgrube entwickeltes Mischtypadenom gefunden, das fast wie ein Olfaktoriusmeningeom imponierte.

Fischer (1963) weist auf die große Bedeutung endokriner Ausfälle, besonders der Nebennierenhormone, für die Antriebsstörung hin, wodurch die Beobachtung Schürmanns erhärtet wird, daß derartige Wesensveränderungen auch bei rein intrasellären Prozessen vorkommen. Aufgrund seiner Untersuchungen kommt Fischer zu der Feststellung, daß eine deutliche Korrelation zwischen dem Grad der endokrinen und der psychopathologischen Störung besteht.

2. Eosinophile Adenome

Bei den eosinophilen Hypophysenadenomen handelt es sich um endokrin aktive Tumoren, die vermehrt Wachstumshormon (STH) produzieren. Entwickelt sich ein azidophiles Adenom vor Abschluss des Wachstums, was, wie schon oben erwähnt, sehr selten der Fall ist, dann kommt es zu beschleunigtem Längenwachstum mit dem Bild des hypophysären Gigantismus. Die Körpergröße solcher Patienten beträgt vielfach über zwei Meter, die Körperproportionen sind in der Regel normal. Die sexuelle Entwicklung kann verfrüht, zu normaler Zeit oder retardiert sein. Hält die erhöhte STH-Produktion noch nach Abschluß der Epiphysenfugen an, bilden sich zusätzlich akromegale Veränderungen aus.

Bei Erwachsenen führt die vermehrte Ausschüttung von STH zu dem charakteristischen Krankheitsbild der Akromegalie, das heißt zu einem zusätzlichen Größerwerden der knöchernen und bindegewebigen Anteile der Akren sowie der inneren Organe (Splanchnomegalie). Da sich die Symptome allmählich und langsam entwickeln, werden sie von den Patienten oder ihrer Umgebung lange Zeit nicht bemerkt, obwohl - wie ein Vergleich mit älteren Photographien zeigt - das äußere Erscheinungsbild der Kranken vor allem im Bereiche des Gesichtes bisweilen in grotesker Form verändert ist. Kinn, Unterkiefer, Ohren, Jochbeine, Supraorbitalwülste und Nase können gewaltig vergrößert sein. Die Haut des behaarten Schädels zeigt gelegentlich dicke Falten (*Cutis verticis gyrata*). Hyperhidrosis und vermehrte Talgsekretion bewirken ein "Salbengesicht". Durch die Vergrößerung des Unterkiefers bilden sich weite Zahnlücken, die Zunge ist plump und groß (Makroglossie).

Dies bedingt zusammen mit einer Verlängerung des Larynx und Wucherungen der Nasenweichteile Veränderungen von Stimme und Sprache. Anders als die Patienten mit chromophoben Adenomen, bei denen die Terminalbehaarung erheblich vermindert ist, weisen die akromegalen Patienten meist eine ausgesprochen starke Stammbehaarung auf. Finger und Zehen sind wulstig verdickt, Hände und Füße insgesamt vergrößert und plump ("Tatzenform"). Die Angabe, daß Hände und Füße noch einmal größer würden, ist nach Abschluß des Wachstums sehr ungewöhnlich und muß immer an einen mit erhöhter STH-Freisetzung einhergehenden Prozeß denken lassen. Die gezielte Frage, ob und wann eine Änderung der Hut-, Schuh- und Handschuhnummer oder eine Erweiterung des Fingerringes notwendig wurden, kann bei entsprechendem Verdacht für die Abschätzung des Krankheitsbeginns oder als Hinweis auf die Art des Tumors höchst wertvoll sein.

Subjektiv wird von den Patienten über Abnahme des Allgemeinbefindens und der körperlichen Leistungsfähigkeit, Parästhesien im Bereich der Hände, Kopfschmerzen, vermehrtes Durstgefühl und starke Schweißneigung geklagt. Rücken- und Kniegelenksschmerzen entsprechen arthrotisch-degenerative Veränderungen im Röntgenbild.

Recht häufig läßt sich bei Akromegalen eine diabetische Stoffwechsellage feststellen, worauf schon Marie 1886 hingewiesen hatte. Atkinson (1932) fand sie bei einem Drittel von 780 Fällen, Davidoff u. Cushing (1927) ermittelten sie in 25 %, Oberdisse und Tönnis (1953) in 32 % ihrer Fälle. Nach den Angaben der Literatur sind gonadotrope Störungen bei eosinophilen Adenomen noch häufiger als bei chromophoben. Munding und Riechert (1967) beziffern deren Anteil auf 60 - 90 %.

Sie fanden Störungen der Sexualspäre bei 7 von 8 Männern und 9 von 18 Frauen. Alle sieben Patientinnen von Heimbach (1959) waren amenorrhöisch, und Bakay (1950) ermittelte Regelstörungen bei zwei Dritteln seiner Patientinnen. Oberdisse und Tönnis (1953) stellten in 9/10 ihrer akromegalen Patientinnen (22 Fälle) in geschlechtsreifem Alter Regelstörungen fest. 2/3 ihrer männlichen Kranken klagten über eine Verminderung des Geschlechtstriebes. 3 von 8 Frauen unserer Serie hatten eine Amenorrhoe, und 2 von 4 Männern klagten über Libido-und Potenzverlust.

In Spätstadien der Erkrankung wird die Symptomatik mehr von den endokrinen Ausfällen infolge der Hypophysenkompression geprägt, und die Akromegalie wird dann von einer allgemeinen hypophysären Insuffizienz mit Schilddrüsen-und Nebennierenfunktionsschwäche wie bei chromophoben Adenomen überlagert. Dies gilt entsprechend auch für den hypophysären Gigantismus. Allerdings wird dieses Stadium bei der heute möglichen erfolgreichen Therapie fast nie mehr erreicht.

Neurologische Störungen sind bei eosinophilen Adenomen sehr viel seltener als bei chromophoben, was durch eine geringere Neigung zu extrasellärem Wachstum bei diesem Adenotyp erklärt werden kann. Bakay (1950) stellte an einem Krankengut von Olivecrona bei 41 % von 55 eosinophilen Adenomen beidseitige Gesichtsfeldeinschränkungen fest. Tönnis (1953) erhob diesen Befund in 36 % seiner Fälle. 50 % der Patienten von Mundinger und Riechert (1967) hatten völlig normale Gesichtsfelder. Davidoff (1926) ermittelte Sehstörungen bei 62 von 100 Akromegalen. Von unseren eigenen 12 Fällen mit eosinophilen Adenomen hatten 6 über subjektive Sehstörungen geklagt.

Bei der ophthalmologischen Untersuchung wurde sogar bei 7 von 10 ein völlig normaler Befund erhoben bezüglich Visus und Gesichtsfeld. Die Entstehungsweise und Art der Sehstörungen unterscheiden sich nicht von der bei chromophoben Adenomen. Augenmuskelparesen oder andere Hirnnervenausfälle werden bei azidophilen Adenomen nur ausnahmsweise beobachtet. Dagegen sind Kopfschmerzen trotz des selteneren Vorkommens größerer Tumoren in dieser Gruppe etwa gleich häufig wie bei chromophoben Adenomen. 7 unserer 12 Fälle hatten über Kopfschmerzen geklagt.

Auch bei eosinophilen Adenomen sind psychische Veränderungen die Regel. Fischer (1963) fand alle 17 Patienten seiner Untersuchungsreihe in charakteristischer Weise alteriert. Unter den Fällen von Schürmann (1951) zeigten 11 von 20 und unter denen von Blickenstorfer (1953) wiederum alle 21 Fälle Wesensveränderungen. In dem Material von Mundinger und Riechert waren 42 % der Kranken deutlich psychopathologisch auffällig. Geklagt wird von den akromegalen Patienten über Nachlassen ihrer Aktivität und des Durchhaltevermögens, abrupt einsetzende periodische Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit bis zur Aggressivität. Die Angehörigen berichten über zunehmend mißtrauische Haltung und Pedanterie (Fischer).

3. Basophile Adenome

Wie die eosinophilen und gemischtzelligen Adenome sind auch die basophilen Hypophysenadenome endokrin aktiv, kommen aber verglichen mit jenen außerordentlich viel seltener vor (Oberdisse und Tönnis 1953). Durch vermehrte Bildung von ACTH wird eine bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie hervorgerufen, die ihrerseits in erhöhtem Maße Nebennierenrindenhormone, vor allem Cortisol freisetzt und so zur Ausbildung eines Cushing-Syndroms führt. Die Kombination von basophilem Hypophysenadenom und dem klinischen Erscheinungsbild des Cushing-Syndroms trägt die Bezeichnung Morbus Cushing, während ein Cushing-Syndrom auch von hypophysenunabhängigen Korticoide bildenden Prozessen, z.B. NNR-Adenomen oder Karzinomen bewirkt werden kann.

Die klassischen Symptome des Cushing-Syndroms sind Stammfettsucht bei schwächtigen Extremitäten, Störungen der Sexualfunktion, Adynamie, Hirsutismus und Akne. Die gesteigerte Fettanlagerung betrifft vor allem das Gesicht ("Vollmondgesicht"), den Nacken, Rücken, Gesäß und Bauch. An den unteren seitlichen Partien des Unterbauches, den Oberschenkeln und gelegentlich auch den Mammæ kommt es zur Ausbildung von blau-roten Dehnungstreifen, den "Striae rubrae". Die Haut ist talgig glänzend, gespannt, im Bereiche der Extremitäten vielfach livide marmoriert und zeigt trophische Störungen. Atrophie der Keimdrüsen führt zu Amenorrhoe bzw. Impotenz. Durch die erhöhte Cortisolproduktion entsteht eine diabetische Stoffwechsellage mit pathologisch verzögertem Verlauf der Blutzuckerkurve und anschließend hypoglykämischer Nachschwankung.

Das Blutvolumen ist vergrößert und es besteht eine Polyglobulie bei gleichzeitig ausgeprägter Eosinopenie und Lymphozytopenie. Meist findet man auch eine arterielle Hypertonie. Wie bei den anderen Hypophysenadenomarten werden auch bei den Trägern basophiler Adenome psychische Veränderungen im Sinne endokriner Psychosyndrome beobachtet.

Im Röntgenbild offenbart sich nach längerem Bestehen der Krankheit eine diffuse Osteoporose vor allem der Wirbelsäule und des Schädels mit Fischwirbel- und Kyphosebildung bzw. Pfeffer- und Salzstruktur. Dagegen läßt das Bild der Sella nur in seltenen Ausnahmefällen die Diagnose eines M.Cushing zu, da basophile Adenome in der Regel so klein bleiben, daß es nicht zu Sella-Veränderungen kommt (Mundinger u. Riechert 1967).

C. Untersuchungsmethoden zur Diagnostik von Hypophysenadenomen

Opthalmologische Untersuchung

In der Diagnostik von Hypophysenadenomen spielt die opthalmologische Untersuchung eine hervorragende Rolle. Denn einerseits suchen viele Patienten entsprechend der Häufigkeit initialer Sehstörungen zunächst einen Augenarzt auf, bietet andererseits die Prüfung der Sehfunktion eine ungefährliche und relativ einfache Möglichkeit der prä- und postoperativen Verlaufskontrolle. Dies wird unterstrichen durch die Tatsache, daß in früheren Jahren die Indikation zu operativem Vorgehen fast ausschließlich von dem Vorliegen bzw. der Schnelligkeit des Fortschreitens von Sehstörungen abhängig gemacht wurde.

Zur präoperativen Abklärung bei Vorliegen eines Hypophysenadenoms gehören die Prüfung der Sehschärfe nach Korrektur von Brechungsanomalien, die Bestimmung des Gesichtsfeldes und die Beurteilung der Papillen. Die Prüfung des Gesichtsfeldes wird heute im allgemeinen mit Geräten durchgeführt, die die Untersuchung mit unterschiedlichen Reizintensitäten erlauben (z.B. Goldmann-Perimeter), da nur auf diese Weise schon früh auch diskrete Ausfälle erfaßt werden können.

Röntgenuntersuchungen

Ergibt sich aufgrund der Anamnese und der opthalmologischen Untersuchung der Verdacht auf ein Hypophysenadenom, so werden zunächst seitliche und sagittale Röntgenbilder des Schädels angefertigt. In typischen Fällen zeigten diese eine Sellaerweiterung und Arrosion der umgebenden Knochenstrukturen. Als charakteristische Veränderung bei noch vorwiegend

intrasellärem Wachstum wird eine ballonförmige Erweiterung der Sella turcica beschrieben. Durch den Zug des nach oben gedrängten Diaphragma sellae werden dabei die vorderen Clinoidfortsätze aufgerichtet (Jefferson 1940). Mit zunehmendem Wachstum werden die angrenzenden Wände immer mehr verdünnt und schwinden schließlich ganz. Wächst ein Tumor asymmetrisch auf einer Seite stärker gegen die Keilbeinhöhle vor, so erscheint der Sellaboden auf den seitlichen Aufnahmen doppelkonturiert. Eine starke Erweiterung des Sellaeingangs und Abstumpfung des Winkels zwischen Planum sphenoidale und vorderer Sellawand spricht für supraselläres Wachstum. Umgekehrt schließt eine völlig normale Sella auch weit supraselläre Tumorextension keineswegs aus, wie durch viele Beispiele belegt ist (Cushing 1935, Davidoff u. Epstein 1950, Bakay u. White 1953, Oberdisse und Tönnis 1953, Samii 1973). Tönnis nimmt an, daß solche Geschwülste durch angeborene Diaphragmdefekte ihren Weg nehmen. Bei noch größeren Tumoren und vor allem solchen mit atypischem dorsosellärem Wachstum kommt es zur Zerstörung von Clivus und Felsenbeinspitzen (Schürmann und Samii 1968). Die Destruktionen können dann so hochgradig sein, daß die eigentliche Sella überhaupt nicht mehr zu erkennen ist.

Sellaspezialaufnahmen, d.h. Aufnahmen mit Ausblendung der Sellaregion, sowie Sellaschicht- und stereoskopische Aufnahmen können die einfache röntgenologische Darstellung der Hypophysenumgebung vervollständigen.

Bei Tumoren mit supra- oder anderen extrasellären Ausdehnungen sind Kontrastmittelverfahren besonders geeignet, Hinweise auf Größe und Wachstumsrichtungen eines Adenoms zu geben (Bakay u. Bean 1963, Krueger u. Unger 1966).

Charakteristisch für supraselläre Ausdehnung im sagittalen Carotisangiogramm ist eine bogenförmige Anhebung des horizontalen Anteils der A.cerebri anterior, der dem Tumor aufliegt und somit seine Kontur nachzeichnet. Bei mehr parasellärer Ausbreitung findet man eine Öffnung des Carotissyphons. Große Bedeutung besitzt die Carotisangiographie zur Abgrenzung eines Hypophysenadenoms von einem supra-oder infraclinoidalen Aneurysma, das völlig gleiche klinische Symptomatik wie ein Hypophysenadenom hervorrufen kann. Auch die seltene Kombination eines Adenoms mit einem Aneurysma lässt sich vor der Operation nur durch die Angiographie feststellen. Dorsoselläre Geschwülste können der Entdeckung sogar bei doppelseitiger Carotisangiographie entgehen (Bakay u.Bean 1963); in diesen Fällen findet die Vertebralisangiographie ihren Platz und zeigt häufig eine Dorsalverlagerung der A.basilaris, (Schürmann, Samii u.van de Weyer 1967, Schürmann u.Samii 1968, Samii 1973).

Als bei weitem wichtigste und heute nahezu unerlässliche Maßnahme erweist sich die Pneumencephalographie innerhalb der Diagnostik von Hypophysenadenomen aus neurochirurgischer Sicht. Denn sie ist die einzige Methode, die genauen Aufschluss über die Ausdehnung der Tumoren und ihre Beziehungen zu den Nachbarstrukturen geben kann, wovon ja wesentlich die Art des chirurgischen Vorgehens abhängt. Besonders bewährt hat sich die Schichtdarstellung der basalen Cisternen und der Ventrikel in frontalen und sagittalen Ebenen, die "Pneumencephalotomographie", deren Bedeutung zur Erkennung und Abgrenzung suprasellärer und atypischer dorsosellärer Extensionen besonders von Samii et al. (1967, 1968, 1970, 1973, Schürmann und Samii 1967, 1968) hervorgehoben wird. Durch die Tomographie können störende

Überlagerungseffekte, die bei einer einfachen Encephalographie bisweilen zu Irrtümern Anlaß geben, weitgehend vermieden werden. Wegen ihrer großen Vorteile ist die Pneumencephalotomographie zu einer Routinemethode bei der präoperativen Diagnostik von Sella- und sellanahen Tumoren geworden. Auch für die schwierige Bestätigung eines Rezidivverdachttes erweist sie sich als höchst wertvoll.

Endokrinologische Untersuchungen

Endokrinologische Untersuchungen nehmen bei Patienten mit einem Tumor einer zentralen endokrinen Drüse naturgemäß einen breiten Raum ein. Geprüft werden die Funktionen der hypophysenabhängigen inkretorischen Organe, Nebennierenrinde, Schilddrüse und Gonaden, durch Bestimmung der ausgeschiedenen Hormonabbauprodukte bzw. der Hormonspiegel im Blut. Funktionsteste ergänzen dieses statische Zustandsbild. Neben der Dokumentation krankheitsbedingter und operationsbedingter Veränderungen im Hormonstoffwechsel interessiert den Neurochirurgen vor allem die Frage der Operabilität des Adenomträgers, für den die Funktionsstörung eines übergeordneten Steuerungsorgans eine Erhöhung des Operationsrisikos bedeutet. Die Läsion des Hypophysenvorderlappens durch den wachsenden Tumor führt regelmäßig in festliegender Reihenfolge zunächst zum Ausfall der gonadotropen, dann der thyreotropen, zuletzt der corticotropen Funktion (Tönnis, Oberdisse und Weber 1953).

D. Therapie der Hypophysenadenome

Operative Methoden

Für die chirurgische Freilegung der Sellaregion stehen im Wesentlichen zwei Zugansrouten zur Verfügung. Der intracranielle Zugang (Krause 1905, Heuer 1920, Dandy 1938) führt nach einer frontalen Trepanation über dem Orbitaldach entlang zur Chiasmagegend. Einige Adenome mit atypischer dorsosellärer Ausdehnung erfordern eine Darstellung von einer temporalen Kraniotomie aus (Horsley 1906, Schürmann u. Samii 1968). Der zweite Weg verläuft durch die Keilbeinhöhle zum Boden der Sella (transsphenoidale Methode). Eine bedeutsame Hilfe bei der Ausräumung des Adenomgewebes bietet bei beiden Verfahren die Verwendung des Operationsmikroskopes.

Bestrahlungsbehandlung

Bestrahlungstherapie von Hypophysentumoren kann als externe Bestrahlung mit Röntgenstrahlen, schnellen Elektronen, Gammastrahlen und Protonen erfolgen (in Form der Pendel-Konvergenzbestrahlung) oder durch Implantation von radioaktiven Isotopen. Diese Strahler, heute zumeist ¹⁹⁸-Gold, ⁹⁰-Yttrium und ¹⁹²-Iridium, werden zweckmäßigerweise durch eine stereotaktische Operation in den Tumor eingebracht. Gegenüber der externen Bestrahlung ist die Implantation von Radioisotopen mit erheblich weniger strahlenbedingten Früh- und Spätschädigungen von Strukturen wie Hypothalamus, Nn. optici und Chiasma belastet. Es müssen zudem nicht dicke Schichten gesunden Hirngewebes durchstrahlt werden, um das Tumorgewebe zu erreichen.

Anwendungsweisen der verschiedenen Verfahren und Indikationen

Je nach den individuellen Umständen jedes einzelnen Falles, der Art des nach den diagnostischen Untersuchungen zu erwartenden Adenomtyps, seiner Größe und Ausdehnung sowie dem Allgemeinbefinden des Patienten, können die angeführten Behandlungsverfahren einzeln oder kombiniert miteinander angewendet werden. Darüberhinaus sind von Klinik zu Klinik verschiedene therapeutische Programme in Gebrauch. So haben besonders in Amerika viele Kliniken die Adenomträger zuerst bestrahlt, während die Vorbestrahlung z.B. von Tönnis (1953) wegen schlechterer Resultate bei der nachfolgenden Operation abgelehnt wurde. Ein Teil der Neurochirurgen läßt prinzipiell alle operierten Patienten nachbestrahlen, andere begrenzen die Nachbestrahlung auf solche Patienten, deren Tumoren nur teilweise entfernt werden konnten oder erfahrungsgemäß häufig rezidivieren wie die Mischtypadenome (Marguth und Nover 1964).

Für den Morbus Cushing ist die Frage nach dem geeignetsten Behandlungsverfahren noch am eindeutigsten zu beantworten. Methode der Wahl zur Behandlung der die Sella nicht vergrößernden und nicht extrasellär wachsenden basophilen Adenome ist die stereotaktische transsphenoidale 90-Yttrium-Implantation (Munding und Riechert 1967, Nadjmi 1968). Es lassen sich damit komplette Rückgänge des Syndroms und weitgehende Rezidivfreiheit erzielen bei gleichzeitig gut auf die Sella begrenzter und dadurch komplikationsarmer Strahlenwirkung.

Der Therapie eosinophiler, chromophober und gemischt-zelliger Adenome muß eine sorgfältige Abklärung der Tumorgöße und -expansion vorausgehen, die vor allem die Durchführung einer Pneumencephalotomographie erfordert.

Bei suprasellärer oder anderer extrasellärer Ausbreitung oder fortschreitendem Visusverfall kommt nur eine transkranielle Operation in Frage, es sei denn der allgemeine Zustand des Patienten oder sein hohes Alter ließen eine große Kraniotomie nicht zu. In solchen Fällen kann eine transsphenoidale Operation mit anschließender Bestrahlung für gewisse Zeit eine wirkungsvolle Entlastung des Chiasmas vom Tumordruck bewirken. Bei Patienten mit sehr großen Geschwülsten mit Verlegung der For.Monroi kann zunächst eine Drainage mit einem Shunt nach Spitz-Holter oder Pudenz-Heyer zur intrakraniellen Druckentlastung angelegt werden. Damit wird eine bessere Voraussetzung für eine zumindest partielle Resektion geschaffen. Vorwiegend intrasellär gelegene Adenome mit nur sehr geringer suprasellärer Ausdehnung, damit also der größte Teil der eosinophilen Adenome, eignen sich für die transsphenoidale Ausräumung oder die stereotaktische Implantation von Iridium 192. Mundinger u.Riechert (1967) berichten über sehr gute Erfahrungen mit der Kombination von offener transkranieller Ausräumung mit der sekundären stereotaktischen transfrontalen Radioisotopeneinlage bei etwas größeren Adenomen, die bereits Sehstörungen verursachten. Auch Burian (1972) empfiehlt ein zweizeitiges Vorgehen, wobei dem endokraniellen Eingriff zur Rezidivprophylaxe später eine transsphenoidale Nachoperation angeschlossen wird.

E I G E N E E R G E B N I S S E

A. Übersicht über das Krankengut

100 Fälle von Hypophysenadenomen, die zwischen 1956 und 1972 in der Universitätsklinik Mainz operiert worden waren, liegen dieser Untersuchung zugrunde. 97 der 100 Patienten kamen zum ersten mal in neurochirurgische Behandlung, bei zwei Patienten wurden Rekraniotomien wegen Rezidivs nach anderwärts durchgeführten Primäroperationen erforderlich, und eine Patientin war vor der offenen transfrontalen Operation mit einer Radiogoldimplantation behandelt worden.

Um der Frage nach der Häufigkeit und dem Ausmaß einer extrasellären, speziell einer suprasellären Ausdehnung nachgehen zu können, wurden Krankengeschichten und Luftencephalogramme, soweit diese vorhanden waren, ausgewertet. 55 der überlebenden Patienten konnten dann im Frühjahr 1972 nachuntersucht werden, wobei neben der neurologischen auch eine ophthalmologische Untersuchung einschließlich Gesichtsfeldkontrolle durchgeführt wurde. Mit sechs Patienten bestand lediglich brieflicher Kontakt; über 33 Patienten konnte in Erfahrung gebracht werden, daß sie inzwischen verstorben waren, während bei den restlichen sechs jegliche Nachforschungen ergebnislos blieben. Man muß annehmen, daß auch unter diesen sechs ungeklärt gebliebenen Fällen zumindest von den vor Jahren operierten älteren Patienten mittlerweile einige verstorben sind.

Einteilung der Adenome

Bei Betrachtung des Tumortyps wurden nur die zum ersten mal operierten Fälle berücksichtigt. Wir ordneten die Hypophysenadenome unseres Untersuchungsmaterials vier Gruppen zu. Eine Gruppe umfaßt die rein chromophoben Tumoren, eine andere die rein eosinophilen. Die Einteilung in diese beiden Gruppen erfolgte also allein nach der histologischen Beschaffenheit der Adenome. Bei den Mischtypen dagegen erschien uns eine weitere Unterteilung unter Zuhilfenahme klinischer Kriterien sinnvoll: Vorhandensein oder Fehlen akromegaler Symptomatik jeden Grades.

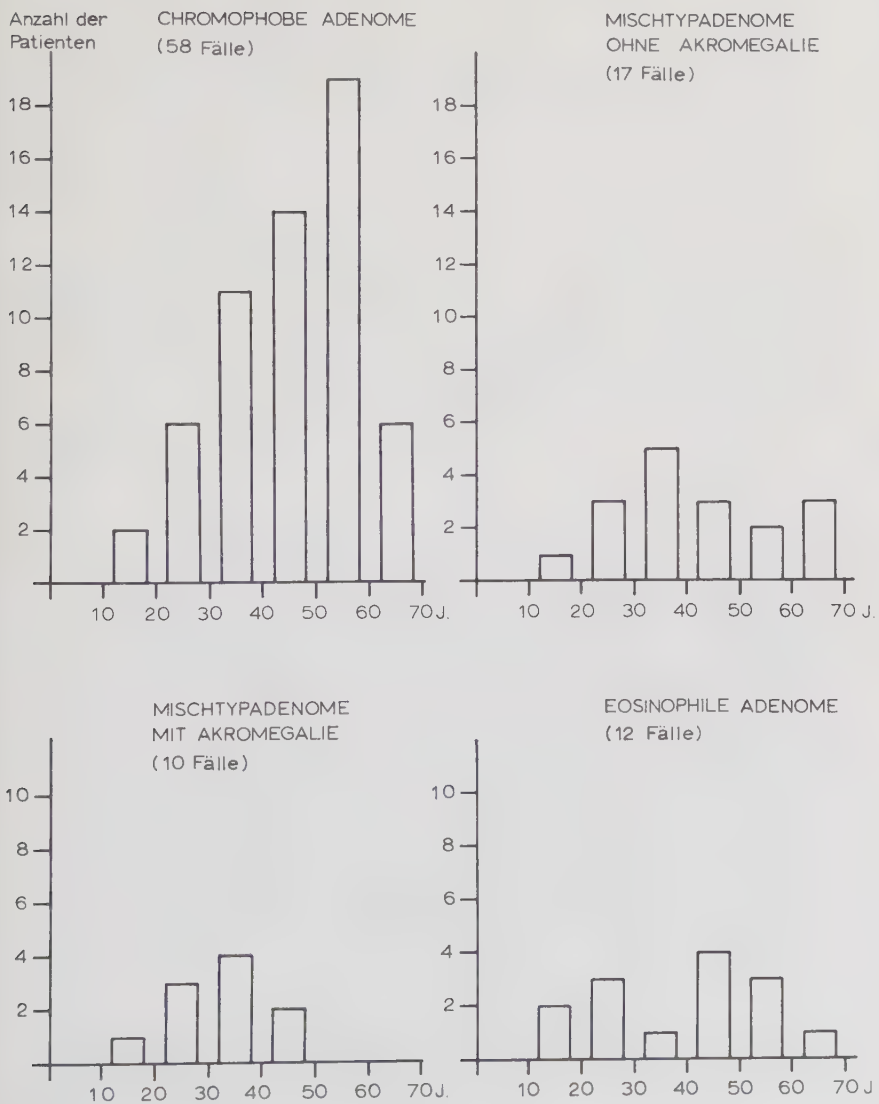
Wie oben erwähnt, hatten schon Bailey und Cushing (1928) eine sehr weitgehende Unterteilung der Mischtypadenome vorgenommen. Sie unterschieden sechs Typen mit fast fließendem Übergang von ausgesprochen eosinophilen zu eindeutig chromophoben Adenomen. Die von uns angewandte Einteilung ist einfach und erfordert keine vergleichende quantitative Untersuchung des Anteils der azidophilen Zellen in den Gewebsschnitten.

Der ersten Gruppe "chromophobe Adenome" gehörten in der von uns untersuchten Serie 58 Tumoren (= 60 %) an, 17 (= 17 %) waren mischzellig, ohne daß die Tumorträger Zeichen von Akromegalie aufwiesen. Mischtypen und gleichzeitig akromegale Symptomatik fanden wir bei 10 (= 10 %) Patienten. Eosinophil waren 12 (= 12 %) der Adenome. Ein echter Morbus Cushing war in dieser Serie nicht vertreten.

Tabelle 5

Adenomtypen	Zahl	Anteil
chromophobe Adenome	58	60 %
mischzellige A. ohne Akromegalie	17	17 %
mischzellige A. mit Akromegalie	10	10 %
eosinophile Adenome	12	12 %

Abb. 3 Lebensalter bei der ersten Operation



B. Symptomatologie unseres Krankengutes

Eine tabellarische Übersicht der bei chromophoben Adenomen unserer Serie beobachteten Symptome mit Angabe der Häufigkeit war schon im allgemeinen Teil bei Besprechung der klinischen Symptomatik gegeben worden (Tab. 3). An gleicher Stelle findet sich auch das Ergebnis einer Untersuchung über die Dauer von gonadotropen Störungen, Kopfschmerzen und Sehstörungen (Tab. 2).

Für einen Vergleich der einzelnen Tumortypen bezüglich der Symptomatik wurden nur die häufigsten Symptome wie Sehstörungen und Kopfschmerzen herangezogen, da die Zahl der Fälle in den drei Gruppen mit azidophilen Zellen zu klein war, als daß die Häufigkeit der selteneren Symptome sinnvoll miteinander verglichen werden könnte.

Sehstörungen

Bei der Auswertung der Anamnesen und Untersuchungsbefunde fiel auf, daß die subjektiven Angaben der Patienten nicht immer mit den objektiven Untersuchungsbefunden übereinstimmten. So waren einerseits beginnende Gesichtsfeldausfälle überhaupt noch nicht bemerkt worden, konnten andererseits von den Kranken angegebene Sehstörungen bei der Untersuchung nicht nachgewiesen werden. Das zweite war häufiger der Fall. Subjektive Sehstörungen gaben die Patienten mit chromophoben Adenomen 49 mal an (von 58 = 84 %). Bei Mischtypadenomen ohne Akromegalie kamen sie in 16 von 17 Fällen vor (= 94 %), bei akromegalen Mischtypen in 6 von 10 Fällen und bei 6 von 12 eosinophilen Adenomen.

Tabelle 6

Visus bei den einzelnen Adenomentypen. Zum Vergleich die Ergebnisse von Mundinger und Riechert (1967).
 FZ = Fingerzählen HB = Handbewegungen

Visus	Chromophobe Adenome		Mischtypen ohne Akromegalie		Mischtypen mit Akromegalie		Eosinophile Adenome	
	eigene Fälle n = 94	%	nur eigene Fälle n = 27	%	nur eigene Fälle n = 16	%	eigene Fälle n = 17	Mundinger n = 52
bis 5/7	56	60	13	48	10	(63)	15	(88) 80,8
bis 5/15	13	14	6	22	4	(25)	1	(6) 7,7
bis 5/50	11	12	5	19	1	(6)	1	(6) 3,8
unter 5/50	5	5	2	7				7,7
FZ, HB	4	4	1	4				
Lichtschein	4	4						
Amaurose	1	1			1	(6)		
Amblyopie			(1)				(1)	

Visus

Um den Anteil und den Grad der Visusbeeinträchtigung zu erfassen, wurde der Befund jedes einzelnen Auges in Anlehnung an Mundinger und Riechert (1967) einer siebenstufigen Visus-scala zugeordnet. 156 Augen konnten berücksichtigt werden, bei 19 Fällen waren keine Visusangaben vorhanden. Zwei Patienten hatten angegeben, auf einem Auge schon von Kindheit an schwachsichtig zu sein (Amblyopie). Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Gesichtsfeld

Tabelle 7 zeigt den Anteil der Gesichtsfeldstörungen in den verschiedenen Adenomgruppen. Auch hier wurde, wie oben bei Betrachtung des Visus, jedes Auge einzeln ausgewertet. Insgesamt konnten 196 Augen berücksichtigt werden. Für die Augen ohne Störungen der Gesichtsfelder ist zusätzlich deren Anteil in Prozent angegeben (Tab. 8).

Tabelle 7 Gesichtsfeldbefunde

Gesichtsfeld- befund	chromophobe Adenome	Mischtyp o. Akromegalie	Mischtyp m. Akromegalie	eosinophile Adenome
normal	22	3	7	12
temp. Hemianopsie jeden Grades	90	28	8	8
nasale Ausfälle	1	1	-	-
konzentrische Einengung	4	-	-	-
HB, Lichtschein, Amaurose	9	1	1	-
Amblyopie	-	1	-	(1)
Gesamtzahl	126	34	16	20

Tabelle 8 Anteil der normalen Gesichtsfeldbefunde bei den einzelnen Adenomtypen in Prozent mit Angabe der 95%-Vertrauensgrenzen

chromophobe Adenome	Mischtypen ohne Akromegalie	Mischtypen mit Akromegalie	eosinophile Adenome
17	9	44	60
11 - 25	2 - 23	20 - 70	36 - 81

Daraus geht hervor, daß normale Gesichtsfelder bei eosinophilen Adenomen in weitaus höherem Maße gefunden werden als bei chromophoben. Die Zahlen geben auch einen Hinweis, daß akromegale Mischtypen häufiger als chromophobe oder nicht akromegale Mischtypadenome normale Gesichtsfeldbefunde aufweisen. Allerdings ist dies statistisch nicht hinreichend gesichert. Beidseitig normale Befunde sowohl hinsichtlich der Sehschärfe als auch der Gesichtsfelder boten 5 von 52 chromophoben Adenomen (= 10 %) und 1 von 16 Mischtypen ohne Akromegalie. Dagegen war der Anteil normaler Befunde bei den Mischtypadenomen mit Zeichen der Akromegalie und den eosinophilen Adenomen deutlich höher: 3 von 38 = 38 % bzw. 6 von 9 = 67 %. Diese Verhältnisse sind in Tab. 9 dargestellt.

Tabelle 9 Normalbefunde (Visus und Campus unbeeinträchtigt)

Adenomtyp	Gesamtzahl	beidseits normaler Befund		
		Zahl	%	95%-Vertrauensgrenzen
chromophobe A.	52	5	(10)	3 - 21
Mischtyp ohne	16	1	(6)	0,2 - 30
Mischtyp mit	8	3	(38)	9 - 76
eosinophile A.	9	6	(67)	30 - 93

Kopfschmerzen

Kopfschmerzen waren nach den Sehstörungen das zweithäufigste Symptom. (Siehe auch Tabelle 3). Insgesamt klagten 57 der 97 Erstoperierten über Schmerzen, die zumeist als diffus angegeben oder in die Stirnregion lokalisiert wurden.

Bei den chromophoben Adenomen betrug der Anteil 35 von 58 (= 60 %), bei den Mischtypadenomen ohne Akromegalie 11 von 17 (= 65 %), bei den Mischtypadenomen mit Akromegalie 4 von 10 (= 40 %) und bei eosinophilen Adenomen 7 von 12 (= 58 %).

Hinsichtlich der Kopfschmerzhäufigkeit lassen sich also zwischen den einzelnen Gruppen der Adenome keine deutlichen Unterschiede feststellen.

C. Ausdehnung der Hypophysenadenome

Zur Untersuchung der Frage der Ausbreitungsrichtung und des Maßes der Ausdehnung teilten wir die Tumoren in zwei große Gruppen: 47 Adenome, bei denen aufgrund der Pneumencephalogramme eine exakte Aussage über die obere Grenze der Tumoren möglich war, und 50 Fälle, bei denen dies nicht möglich war. Hier konnten nur die einfachen Schädelaufnahmen, Angiogramme, Operationsberichte und - als Hinweis auf supraselläre Ausdehnung - die ophthalmologischen Befunde verwertet werden.

Unter den 50 Fällen der zweiten Gruppe waren 8 als "gering suprasellär" bezeichnet worden, 42 als "suprasellär"; von diesen 42 wurden 11 als besonders groß gewachsene Tumoren hervorgehoben. Rein intrasellär war kein Adenom. Zusätzlich dorsoselläres Wachstum wurde dreimal, paraselläres Vorwachsen viermal und Ausbreitung in die vordere Schädelgrube bei drei Fällen beschrieben.

Diese Befunde stehen in gewissem Gegensatz zu den Angaben in der Literatur. So finden Munding und Riechert (1967) 41,3 % der chromophoben Adenome intrasellär und 58,7 % extrasellär. Für die eosinophilen Adenome geben sie sogar ein Verhältnis von 76,9 % intrasellär zu 23,1 % extrasellär ausgedehnten Adenomen an. Heimbach (1959) sah 37,2 % intraselläre, 27,6 % supraselläre und 32,2 % große supraselläre Adenome.

Die supraselläre Ausdehnung der Hypophysenadenome läßt sich durch Encephalotomographie sehr genau bestimmen. Wir haben deshalb die übrigen 47 Adenome unserer Untersuchungsreihe ausschließlich aufgrund der suprasellären Ausdehnung im Pneumencephalogramm folgendermaßen klassifiziert:

- I Adenome, die intrasellär liegen oder das Diaphragma sellae leicht anheben
- II Adenome, die an das Chiasma heranreichen oder dieses leicht anheben
- III Adenome, die bis zum Boden des dritten Ventrikels reichen, aber ihn noch nicht anheben
- IV Adenome, die den Boden des 3. Ventrikels (meist in seinem vorderen Abschnitt) anheben
- V Bis zu den Foramina Monroi reichende Adenome

Eine zusätzliche extraselläre Ausbreitung nach dorso- und parasellär oder in Richtung vordere Schädelgrube oder Keilbeinhöhle wurde nicht mitberücksichtigt. Sie soll unten im einzelnen dargestellt werden. Wie dort noch gezeigt wird, nimmt erwartungsgemäß mit wachsender suprasellärer Ausdehnung auch die extraselläre Ausbreitung in andere Richtungen zu.

Tabelle 10 zeigt, wieviel Adenome der verschiedenen Typen jeweils den oben beschriebenen Graden suprasellärer Ausdehnung zugeordnet sind. Der Anteil intrasellärer Tumoren beträgt etwa 30 % (14 von 47) und ist damit im Vergleich zu den Angaben der nicht encephalographisch beurteilten Gruppe (s.o.) doch recht groß, wenn auch die Zahlen von Munding und Heimbach nicht erreicht werden. In dieser Gruppe liegt mit 62 % (5 von 8 Tumoren) der überwiegende Teil der eosinophilen Adenome. Eine höhere Ausdehnung als bis zum Boden des 3. Ventrikels wurde bei ihnen überhaupt nicht beobachtet.

Bemerkenswert stark weicht davon das Verhalten der Mischtypen mit akromegaler Symptomatik ab, unter denen wie auch bei den restlichen Mischtypadenomen die am weitesten suprasellär hinaufreichenden Tumoren zu finden waren. Von den chromophoben Adenomen erreichten mit 55 % die meisten den Boden des dritten Ventrikels. Jedoch sind noch höher hinauf-

Tabelle 10

Supraselläre Ausdehnung bei 47 encephalotomographisch
ausgewerteten Fällen von Hypophysenadenomen

Grad der Ausdehnung der Adenome	Chromophobe Adenome	Mischtypen ohne akro- megale Symptome	Mischtypen mit akro- megaler Symptomatik	Eosinophile Adenome	Gesamtzahl der Adenome mit gleichem Ausdehnungs- grad
I Intrasellär oder mit geringer Dia- phragmaanhebung	6	1	2	5	14
II Bis zum Chiasma oder mit leichter Chiasmaanhebung	2	2	—	1	5
III Bis zum Boden des 3. Ventrikels	12	2	3	2	19
IV Boden des 3. Ven- trikels im vor- deren Anteil an- gehoben	2	2	1	—	5
V Bis zum Foramen Monroi	—	3	1	—	4
Summe der einzelnen Adenomtypen	22	10	7	8	47

reichende Adenome in dieser Gruppe wie bei den azidophilen Adenomen auffallend selten vertreten. Die Mischtypadenome ohne Akromegalie lassen dagegen deutlich die Tendenz zu ausgedehntem suprasellären Wachstum erkennen. Allerdings muß an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß das Untersuchungsgut sehr klein ist und somit die beobachteten Unterschiede zufallsbedingt sein können.

Extraselläre Ausdehnung in andere Richtungen

Es leuchtet ein, daß mit zunehmender Tumorgroße auch andere intrakranielle Regionen als die supraselläre von den expansiv wachsenden Adenomen beansprucht werden. So können beispielsweise die Geschwülste, indem sie Dorsum sellae und Clivus zerstören, bis zur Pons vordringen. Seitlich wachsend ummauern die die Carotis interna und führen zu einem Sinus-cavernosus-Syndrom: Paresen der Augenmuskeln und Protrusio bulbi mit Chemosis.

Die Tumorgroße ist aber nicht allein maßgebend für eine solche extraselläre Ausdehnung. Denn einige Adenome neigen von vornherein zu einem Vordringen in den retro- oder parasellären Raum ohne wie üblich zapfenförmig das Diaphragma zu durchbrechen und in Richtung des Chiasma opticum zu wachsen. Dadurch ist erklärt, daß auch unter den Adenomen der Gruppen I und II noch solche mit weiteren extrasellären Ausbreitungen vorhanden sind. Genau genommen ist die Bezeichnung "intrasellär" in Tabelle 10 also nicht ganz korrekt, sie steht für "nicht suprasellär".

Tabelle 11 Extraselläre Ausdehnung bei verschiedenen Graden suprasellärer Ausdehnung

Ausdehnungsgrad	I	II	III	IV	V
Gesamtzahl der Adenome	14	5	19	5	4
Adenome mit zusätzlich extrasellärer Ausdehnung	2	1	6	2	3

Von den der Gruppe I zugeordneten Tumoren war ein Adenom gering parasellär und weit dorsosellär in den präpontinen Bereich unter teilweiser Arrosion des Clivus vorgedrungen. Ein weiterer Tumor war ebenfalls dorsosellär gewachsen und hatte zusätzlich auf einer Seite die Karotis ummauert.

Fall Nr.53. Männl.39 J. Seit 14 Jahren zunehmende links-seitige migräneartige Kopfschmerzen, dazu in letzter Zeit mehr neuralgieforme Schmerzen links über der Stirn sowie Erbrechen. Libido-und Potenzstörungen seit mindestens 10 Jahren. Befund: Neurologisch und ophthalmologisch unauffällig, fahle Blässe. Ballonsella, Boden und Dorsum sellae destruiert. Gefäßverläufe im Angiogramm normal. Ausdehnung der Geschwulst intrasellär, rechts-und links parasellär mit linksseitigem Überwiegen, sowie in die Keilbeinhöhle und nach dorsal in den präpontinen Bereich; keine supraselläre Ausdehnung.- Weil der Zugang durch den vorderen Chiasmawinkel sehr eng ist, gelingt nur eine subtotale Enucleation des chromophoben Adenoms. Kobaltnachbestrahlung. Sechs Jahre nach der Operation ist der Patient rezidivfrei und voll arbeitsfähig. Keine Hormonsubstitution.

Fall Nr. 68.Männl. 54 J. Impotenz seit über 20 Jahren. Schon einige Jahre früher Libidoverlust, weswegen der Patient unverheiratet blieb. Seit mehr als 15 Jahren reißende Kopfschmerzen in unregelmäßigen Abständen von Wochen. Bei einer Röntgenuntersuchung wegen eines banalen Schädeltraumas entsteht der Verdacht auf das Vorliegen eines destruierenden Sellaprozesses. Befund: hochgradige Adipositas, fehlende Bart-, spärliche Achsel-, feminine Schambehaarung, kleines Genitale. Neurologisch unauffällig, ausgeprägtes Psychosyndrom mit Neigung zu dysphorischer Verstimmung und flacher Affektivität. Geringgradige Eindrängung der Gesichtsfeldaußengrenze im temporal oberen Quadranten rechts.Dorsum sellae, beide Pyramidenspitzen und Sellaboden sowie Clivus destruiert. - Bei der Operation zeigt sich die Knochendestruktion so hochgradig, daß der normalerweise im Canalis caroticus gelegene Teil der Arterie frei in dem Tumor liegt. Deswegen nur unvollständige Resektion möglich. Histologischer Befund: chromophobes Adenom. Postoperativ Normalisierung des Gesichtsfeldbefundes bei beginnender Opticusatrophie rechts. Vorzeitig abgebrochene Kobaltnachbestrahlung mit 4800 gammaR. 4 1/2 Jahre nach der Operation ist der Patient rezidivfrei und in gutem Allgemeinzustand.

In der Gruppe II kam ein Tumor mit dorso-und parasellärer Ausdehnung vor. Dorsoselläre Entwicklung fand sich bei der bis zum Boden des dritten Ventrikels reichenden Gruppe fünfmal,

davon zweimal kombiniert mit parasellärem Wachstum. Ein Adenom dieser Gruppe lag in der vorderen Schädelgrube und hatte einen Frontallappen komprimiert. Von der Gruppe IV hatte ein Tumor dorso- und paraselläre Ausdehnung. Bei einem weiteren Fall war die Geschwulst in die mittlere Schädelgrube ausgedehnt.

Fall Nr. 99. Weibl. 39 J. Amenorrhoe seit vielen Jahren, seit 8 Jahren Amaurose links, die stets als Neuritis nervi optici verkannt worden war. Seit drei Wochen akute Sehverschlechterung auch rechts im Sinne einer temporalen Hemianopsie. Seit längerem frontale Kopfschmerzen, gelegentlich Schwindel, Gewichtszunahme. Befund: Rechtsseitige Hemianopsie, links schwacher Lichtschein mit defekter Projektion. Beide Papillen abgeblaßt, links stärker als rechts. Hochgradige Ausweitung des Sellacavums, Eindrängung des Ventrikelbodens. Anhebung des linken medialen Astes der T-Gabel im Karotisangiogramm. Die Operation mit links-frontalem Zugang deckt ein chromophobes Adenom auf, das den linken Sehnerv und die Carotis interna umwachsen und sich auf die linke mittlere Schädelgrube erstreckt hat. Dieser Tumorteil verbleibt in situ, während der intraselläre und supraselläre Anteil praktisch vollständig entfernt werden können.

14 Monate später: Hypaesthesie und Hyperalgesie frontal li, diskrete durchgehende Halbseitenschwäche rechts mit Bradydiadochokinese rechts, positivem Barany rechts und deutlicher Absinktendenz des rechten Armes im Vorhalteversuch. Beurteilung nach weiteren 6 Monaten: keine Verschlechterung des unmittelbar postoperativen ophthalmologischen Befundes bei Besserung des allgemeinen Gesundheitszustandes und Befindens.

In der Gruppe V kam je einmal para- und dorsoselläre Ausdehnung vor sowie einmal die Kombination von beiden.

D. Beziehung zwischen Tumorausdehnung und Sehstörungen

Um zu überprüfen, inwieweit die bei extrasellärem Wachstum der Hypophysenadenome zu erwartenden Sehstörungen der Tumorausdehnung oberhalb der Sella parallel gehen, wurden verschiedene Grade von Störungen der Sehschärfe (Tab. 12) und des Gesichtsfeldes (Tab. 13) zu den einzelnen Ausdehnungsgruppen in Beziehung gesetzt. Jedes Auge wurde einzeln ausgewertet.

Tabelle 12 Visus in Abhängigkeit von der suprasellären Ausdehnung. Gesamtzahl der untersuchten Augen: 72

Visus	Ausdehnungsgrad	I	II	III	IV	V
normal (bis 5/7)		22	8	15	4	1
bis 5/15		-	-	7	1	2
bis 5/50		-	-	4	-	2
unter 5/50		-	-	1	2	-
Fingerzählen und Handbewegungen		-	-	1	-	-
Lichtschein		-	-	-	1	-
Amaurose		-	-	-	-	-
Amblyopie		-	-	-	-	1
Gesamtzahl		22	8	28	8	6

Man sieht, daß in allen Fällen der Gruppen I und II (also bis zu leichter Chiasmaanhebung) noch normaler Visus besteht. Reichen die Tumoren bis zum dritten Ventrikel, so kommt es bei fast der Hälfte der Patienten zu teilweise schon hochgradigen Visusstörungen. In den beiden letzten Gruppen überwiegen dann diese. Amaurosen wurden in dem Kollektiv der 47 encephalographisch ausgewerteten Patienten zufällig nicht

gefunden. Ein Auge bei einer Patientin der Gruppe V war angeblich schon seit der Kindheit schwachsichtig. Sehr auffällig ist die Tatsache, daß trotz deutlicher Chiasmakompression in den Gruppen III und IV bei der Hälfte aller Augen der Visus noch normal ist. In den Gruppen III und IV haben fünf Augen auch völlig normale Gesichtsfelder, woraus man bei Berücksichtigung des eben über den Visus gesagten auf asymmetrisches Wachstum der betreffenden Geschwülste schließen kann. Andererseits zeigen die Tabellen deutlich, daß im Vergleich zum Visus bei gleicher Tumorausdehnung doch erheblich mehr Störungen der Gesichtsfelder bestehen. So haben zum Beispiel 6 von 10 Augen der Gruppe II eine temporale Hemianopsie während bei allen 8 Augen dieser Gruppe der Visus nicht eingeschränkt war. Darin spiegelt sich die Erfahrung des Klinikers, daß Gesichtsfelddefekte viel früher auftreten als Visusverminderungen. Der Visus ist ja eine Funktion der zentralen Netzhautabschnitte und zentral gelegener Fasern im N. opticus, die in der Regel erst spät von dem Tumordruck beeinträchtigt werden.

Tabelle 13 Gesichtsfeldbefunde bei verschiedenen Graden suprasellärer Ausdehnung. Total 75 Augen

Ausdehnungsgrad Gesichtsfeld	I	II	III	IV	V
Gesichtsfeld unbeeinträchtigt	19	2	4	1	-
Gesichtsfelddefekt temporal oben	3	2	5	-	-
partielle temporale Defekte	-	2	2	2	4
vollständige temporale Defekte	-	4	20	4	-
nasaler unterer Quadrant betroffen	-	-	-	-	1
Gesamtzahl	22	10	31	7	5

E. Untersuchungsmethoden - Operationsverfahren

Wie schon im allgemeinen Teil erwähnt, ist die Darstellung der Sella im Röntgenbild und möglichst auch des Tumors direkt mit röntgenologischen Kontrastmittelverfahren für den Neurochirurgen die wichtigste diagnostische Maßnahme, nachdem aufgrund der Anamnese und des klinischen Bildes der dringende Verdacht auf das Vorliegen eines Hypophysenadenoms gegeben ist. Zwar kann der Verdacht mithilfe der ophthalmologischen und endokrinologischen Untersuchungen weitgehend erhärtet werden, aber erst die Röntgenmethoden, besonders das Pneumencephalogramm, bieten eine für das chirurgische Vorgehen genügend sichere Information über die Ausdehnung der Tumoren.

Vor den Erstoperationen des vorliegenden Untersuchungsmaterials wurden Luftencephalogramme 51 mal durchgeführt, davon 47 mal mit seitlichen und frontalen Tomogrammen. In 43 Fällen wurde ein Carotisangiogramm angefertigt und in 4 Fällen ein Vertebralisangiogramm. Kombiniert gelangten Pneumencephalogramm und Carotisangiogramm 30 mal zur Anwendung. Dieses Vorgehen war bei Hypophysenadenomen in den letzten Jahren (etwa ab 1965) die Regel.

Bei den weitaus meisten Primäroperationen wurde ein rechtsseitiger transfrontaler Zugangsweg gewählt. Er kam insgesamt 78 mal zur Anwendung. Transfrontal links wurden 5 chromophobe Adenome operiert. In allen diesen Fällen wiesen die Symptome auf ein stark asymmetrisch nach links gerichtetes Wachstum hin. So lagen dreimal starke Visusbeeinträchtigungen und Gesichtsfelddefekte auf der linken Seite vor bei normalem rechtsseitigen Visus. Eine Patientin hatte eine linksseitige Oculomotoriusparese bei beidseits normalem Visus und temporaler Einengung für kleine Marken links.

In einem anderen Fall hatte schon 8 Jahre eine linksseitige Amaurose bestanden, die stets als Neuritis nervi optici verkannt worden war. Jahrelang war die bei der Operation 39 jährige Patientin amenorrhöisch, hatte zuletzt Kopfschmerzen, Schwindel und Gewichtszunahme, und wurde erst, als auch auf dem anderen Auge ein hochgradiger Visusverlust mit temporaler Hemianopsie eingetreten war, unter der Verdachtsdiagnose Kraniopharyngiom eingewiesen. Je einmal wurde fronto-temporal und temporal eingegangen.

Seit 1970 wurde auch häufiger das transssphenoidale Vorgehen zur Sella gewählt. Auf diese Art wurden sechs chromophobe, vier eosinophile und zwei Mischtypadenome operiert. Die transfrontale Methode wurde in dem gleichen Zeitraum nur noch zweimal als Erstoperation angewendet, und zwar einmal bei einem das Chiasma leicht anhebenden chromophoben Adenom und bei einem den Boden des dritten Ventrikels erreichenden Adenom mit zusätzlicher parasellärer Ausdehnung.

F. Ergebnisse der Nachuntersuchungen

Um Aufschlüsse über das weitere Schicksal der Erkrankten nach der Operation zu erlangen, wurden alle Patienten angeschrieben und zu einer Nachuntersuchung eingeladen. Viele Patienten waren ohnehin mehrmals zu regelmäßigen Kontrollen in der neurochirurgischen und endokrinologischen Poliklinik erschienen, sodaß auch diese Aufzeichnungen gute Auskünfte über den Verlauf gaben.

Es ließ sich auf diese Weise ermitteln, daß inzwischen 33 Patienten verstorben waren (bis August 1972). In sechs Fällen konnte der Verbleib auch unter Mithilfe amtlicher Stellen nicht geklärt werden.

Sechs weitere Patienten konnten aus äußeren Gründen nicht an den Nachuntersuchungen teilnehmen wie zum Beispiel zu große Entfernung oder Krankenhausaufenthalt wegen Unfalltraumas. Diese sechs Fälle wurden alle aufgrund der Auswertung von Fragebögen und der teilweise auch vorliegenden augenärztlichen Befunde als rezidivfrei bezeichnet.

55 Patienten wurden einer eingehenden neurologischen und ophthalmologischen Untersuchung unterzogen, um auch frühe Phasen einer Rezidiventwicklung mit zu erfassen. Der Überprüfung des Gesichtsfeldes und dem Vergleich mit den frühen postoperativen Befunden kommt nach einer Feststellung von Marguth und Nover (1964) eine dominierende Rolle zur Rezidiverkennung zu.

Durch die Nachuntersuchungen konnte bei einer Patientin der hochgradige Verdacht auf Entwicklung eines Adenomrezidivs geäußert werden, den dann die Luftencephalographie

bei stationärer Abklärung leider bestätigte. Die Patientin hatte darüber geklagt, daß ihr die berufliche Tätigkeit als Vertreterin für Kosmetika in letzter Zeit schwerer falle, sie gelegentlich Schleier sehe, unter zunehmendem Durst leide, und ihre Kopfschmerzen etwas stärker geworden seien. Eine andere Patientin wurde während des Untersuchungszeitraumes von einem Augenarzt wegen erneuten Rezidivverdaches in die Klinik eingewiesen, nachdem sie schon einmal wegen eines Rezidivs operiert worden war. Auch hier erfolgte die Bestätigung des Rezidivs im Verlaufe der stationären Abklärung.

Die Beurteilung der Leistungsfähigkeit und des Allgemeinzustandes der an einem Hypophysenadenom operierten Patienten ist wegen Fehlens objektiver Kriterien nicht einfach und läßt kaum vergleichbare Aussagen zu. Denn die hormonale Situation der einzelnen Patienten ist sehr verschieden, je nachdem ob sie durch einen erfahrenen Endokrinologen betreut werden oder nicht. Fischer (1963) hat auf die große Bedeutung einer sorgfältig ausgewogenen endokrinen Substitution für das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit dieser Patienten hingewiesen. Wie an anderer Stelle schon erwähnt, sind aber die Kranken vielfach psychisch so alteriert, daß die Zusammenarbeit mit den betreuenden Ärzten erheblich leiden kann.

Ausnahmslos alle Patienten, auch jene, die spontan keine Klagen hatten, voll berufstätig waren und hormonell optimal eingestellt erschienen, gaben auf die Frage nach ihrem Befinden an, daß sie nach der Operation nicht mehr jene frühere Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit wiedererlangt hätten, die vor Beginn der Erkrankung bestanden habe. Eine häufig vorgebrachte, geradezu typische Klage betrifft zeitweilig auftretende Kopfschmerzen, meist im Narbenbereich, die von den Patienten fast immer mit Witterungseinflüssen in Zusammenhang gebracht werden. Nach transfrontalen Operationen

muss mit ein - oder doppelseitigem Verlust oder zumindest einer Abschwächung des Geruchsinns gerechnet werden. Von 48 untersuchten Patienten mit transfrontalen Operationen hatten nur 4 keine nachweisbaren Störungen des Geruchsempfindens.

Tabelle 14 Ergebnisse der Prüfung des Geruchsinnes
nach transfrontaler Adenomexstirpation.

Anosmie beidseits	21
Anosmie und Hyposmie	7
Anosmie einseitig	8
Hyposmie beidseitig	5
Hyposmie einseitig	3
ungestörter Geruchssinn beidseitig	4

Postoperativer Verlauf

Rezidiv - und Überlebensrate

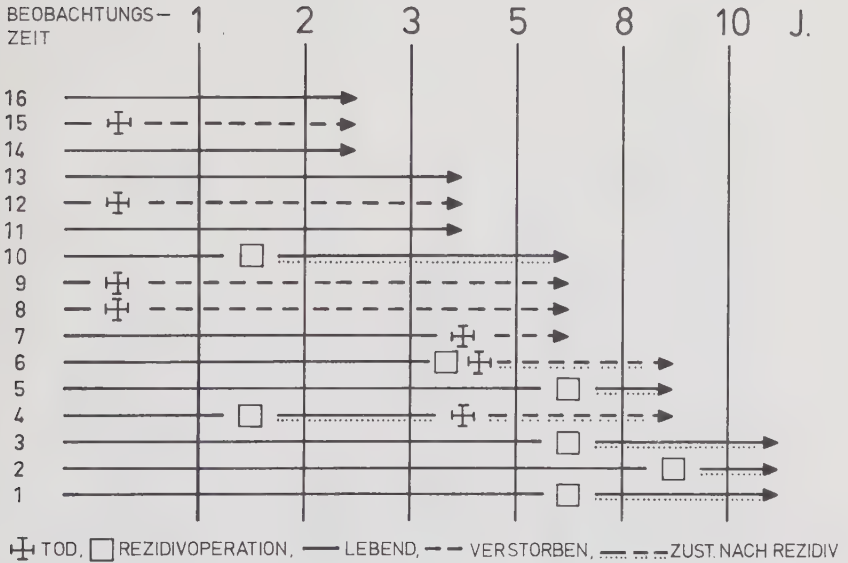
Um die Häufigkeit von Rezidiven verschiedener Adenotypen miteinander vergleichen zu können, ist es notwendig, die Beobachtungszeiträume abzugrenzen, da eine Rezidivrate nicht konstant ist sondern mit zunehmender Nachbeobachtungszeit ansteigt. Deshalb wurde der Rezidivanteil nach sechs verschiedenen Zeitspannen von einem bis zu 10 Jahren jeweils getrennt ermittelt.

Ausgegangen wurde von der Gesamtzahl der Fälle, deren Operation mindestens soviel Jahre von einem Stichdatum (Anfang August 1972) zurücklag, wie der jeweils in Betracht gezogene Anzahl von Jahren entsprach. Das Stichdatum kennzeichnet in etwa den Abschluß der 1 1/2 Monate dauernden Nachuntersuchung der Überlebenden. Da auch die verstorbenen Fälle nicht nach der Überlebenszeit sondern

nach der postoperativen Gesamtbeobachtungszeit bis zum Stichdatum eingeordnet sind, wird die Angabe einer Überlebensrate für jeden Zeitraum möglich. Auch die Rezidivquote lässt sich so von der Gesamtzahl der operierten Fälle angeben.

Abbildung 4, in der die postoperativen Verläufe der Patienten mit Mischtypadenomen ohne Akromegalie graphisch als waagerechte Pfeile dargestellt sind, verdeutlicht, wie die Zahlenwerte der Tabelle 15 ermittelt wurden. Die ältesten Fälle, das heißt diejenigen mit der längsten Nachbeobachtungsdauer (graphisch ausgedrückt durch die Länge der Pfeile), sind ganz unten aufgeführt, darüber die mit jeweil kürzerer Beobachtungszeit. Dementsprechend wurde von unten nach oben nummeriert. So haben zum Beispiel die Fälle 1 - 3 eine mehr als zehnjährige Nachbeobachtungsdauer, die Fälle 7 - 10 dagegen nur eine über fünfjährige. Solange die Patienten leben, ist der Pfeil durchgehend, nach dem Tode gestrichelt. Tod wird durch ein Kreuz, Operation an Rezidiv (bzw. bei Inoperabilität Tod an Rezidiv) durch ein Quadrat symbolisiert. Den Zustand nach Rezidiv zeigt eine dem Pfeil eng parallel laufende punktierte Linie an. Es läßt sich nun an den Kreuzungsstellen mit den senkrechten Linien, die die Beobachtungszeiträume angeben, leicht ablesen, wieviele Patienten nach der jeweiligen Zeitspanne erfaßt werden können und in welchem Zustand sie sich befinden, lebend oder verstorben, an Rezidiv operiert oder rezidivfrei. In gleicher Weise wurde auch bei den anderen Adenomtypen verfahren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 für alle vier Typen zusammen dargestellt.

Abb. 4 Postoperativer Verlauf bei 16 Misch-
typadenomen ohne Akromegalie



Die Gesamtzahl der erfaßbaren Fälle wird natürlich mit zunehmender Nachbeobachtungsdauer immer kleiner, da die Verlaufszeiten sehr unterschiedlich sind, je nachdem wie lange die Operation von dem Stichdatum zurückliegt. So kommt es, daß man nur bei 15 chromophoben, 3 gemischt-zelligen und 1 eosinophilen Adenom 10 Jahre nach der Primäroperation noch etwas über den Zustand aussagen kann. Bei allen übrigen Fällen liegt die Operation noch keine 10 Jahre zurück.

Abb. 5 Postoperativer Verlauf bei 56 chromophoben Adenomen

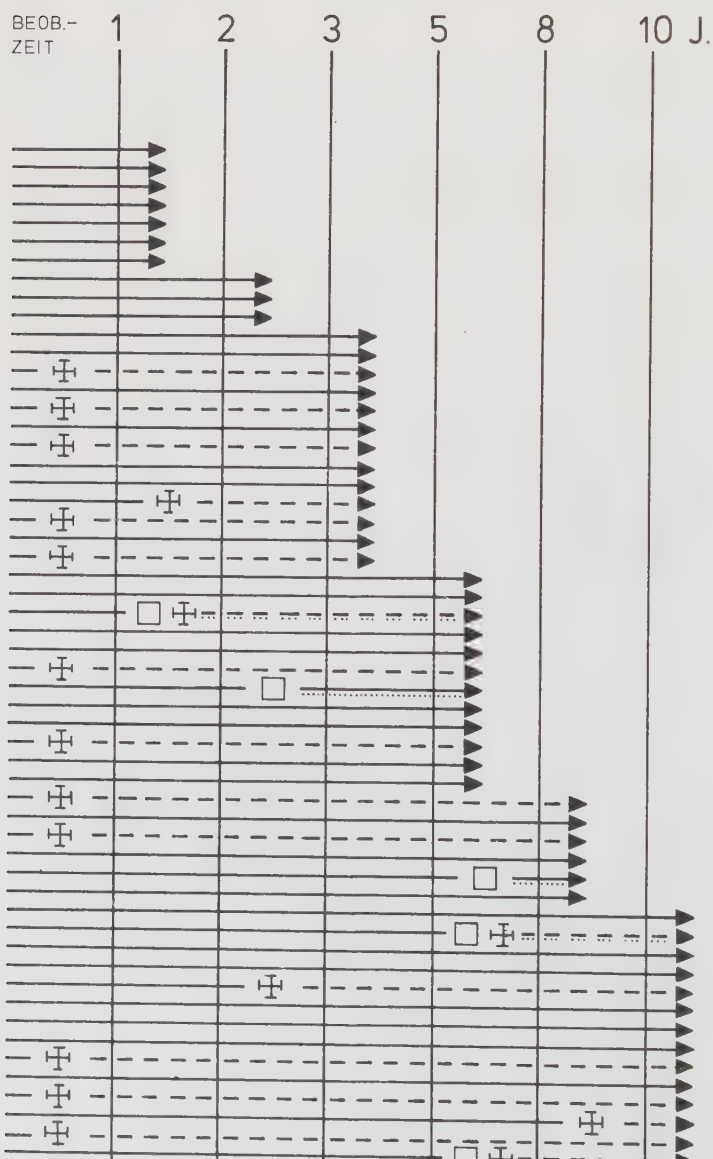


Tabelle 15 Überlebensraten und Zahl der Rezidive
nach verschiedenen Beobachtungszeiten

Mindest- Beobach- tungszeit in Jahren	Tumor- typ	Gesamt- zahl der erfaßbaren Fälle	davon über- lebend	über- lebend in %	Rezidiv operiert bzw. an R. verstorben
1	chro	56	44	79	0
	mi o	16	12	75	0
	mi m	10	8	80	0
	acid	10	8	80	0
2	chro	49	35	71	1
	mi o	16	12	75	2
	mi m	10	8	80	0
	acid	8	5	63	0
3	chro	46	31	67	2
	mi o	13	10	77	2
	mi m	7	6	86	0
	acid	7	5	71	0
5	chro	33	24	73	2
	mi o	10	5	50	3
	mi m	6	5	83	0
	acid	5	3	60	0
8	chro	21	13	62	3
	mi o	6	4	67	5
	mi m	3	2	67	0
	acid	3	2	67	0
10	chro	15	8	53	2
	mi o	3	3	100	3
	mi m	-	-	-	-
	acid	1	1	100	0

chro = chromophobe Adenome
mi o = Mischtypadenome ohne Akromegalie
mi m = Mischtypadenome mit Akromegalie
acid = eosinophile Adenome

Als Rezidivquote ist das Verhältnis der Rezidive zur Gesamtzahl der Fälle nach Abzug der ohne Rezidiv verstorbenen angegebenen (Tabelle 16). Diese Korrektur der Ausgangszahl ergibt sich aus der Überlegung, daß ein wegen anderer Ursache, zum Beispiel einer Operationskomplikation, verstorbener Patient, wenn er überlebt hätte, später durchaus noch an einem Rezidiv hätte erkranken können, und zwar mit der gleichen Wahrscheinlichkeit, wie sie sich für die übrigen Fälle ermitteln läßt. Die Berücksichtigung dieses Umstandes ist besonders dann wichtig, wenn Rezidivquoten verschiedener Operationsverfahren mit ungleich hoher Operationsmortalität verglichen werden sollen, weil andernfalls die Methoden mit hoher Todesrate bezüglich der Rezidivhäufigkeit zu günstig beurteilt würden. Ginge man andererseits gleich von der Zahl der Überlebenden aus, so würden die Rezidive bei inzwischen Verstorbenen nicht miterfaßt. Die Ausgangszahl ist einfach die Zahl derer, von denen man wissen kann, ob sie an einem Rezidiv erkrankt sind oder nicht.

Betrachtet man zunächst die Überlebensraten, so ergibt sich kein auffälliger Unterschied zwischen den einzelnen Adenomtypen. Innerhalb eines Jahres nach der Operation sind etwa 20 bis 25 % der Patienten zumeist direkt unter Einfluß der Operation, also an den Folgen des Traumas, der Hypophyseninsuffizienz oder anderen postoperativen Komplikationen verstorben. Nach achtjähriger Beobachtungszeit lebten von unserem Beobachtungsgut noch rund $\frac{2}{3}$ der Patienten.

Die Langzeitüberlebensrate hängt von vielen Faktoren ab, die mit der Operation, ja selbst mit der Erkrankung in keinem direkten Zusammenhang stehen. Bei sonst gleichen

Voraussetzungen bedingt schon ein differierendes Erkrankungsalter, wie es bei chromophoben und chromophilen Hypophysenadenomen gegeben ist (siehe S.9), eine unterschiedliche postoperative Lebenserwartung. Angesichts der geringen Fallzahlen beeinflussen zudem zufällige Ereignisse: Unfälle, hohes Ausgangsalter, Zweiterkrankungen wie maligne Tumoren die Überlebensrate über Gebühr, sodaß diese nur mit Vorbehalt als Gradmesser des Operationserfolges angewendet werden kann. Dagegen läßt sich anhand der Rezidivhäufigkeit recht gut die Wirksamkeit einer Behandlungsmethode oder, bei gleichem Verfahren, die Rezidivneigung einer bestimmten Tumorart beurteilen.

Während bei dem weit Überwiegenden Teil unserer Fälle eine offene transfrontale Freilegung des Tumors erfolgte, wurden 12 Fälle auf transnasalem Wege operiert. Obwohl also das Behandlungsverfahren nicht einheitlich war, haben wir diesen Umstand vernachlässigt. Denn da die transnasale Methode erst seit kurzer Zeit angewendet wird, sind nur zwei Patienten gerade eben zwei Jahre nachverfolgt, weitere fünf mehr als ein Jahr. Die übrigen fünf Fälle haben noch kürzere Nachbeobachtungszeiten und erscheinen ohnehin nicht in Tabelle 16. Rezidive hatten die transnasal operierten Fälle nach den betreffenden Zeiten nicht. Den Angaben der Literatur zufolge kommt es aber nach transnasalen Operationen erheblich häufiger zu Rezidiven als nach Kraniotomien, da nicht so übersichtlich und radikal operiert werden kann. Aus den dargelegten Gründen glauben wir in diesem speziellen Fall keinen Fehler zu begehen, wenn bei Ermittlung der Rezidivquote für verschiedene Tumortypen die beiden Operationsverfahren nicht getrennt ausgewertet und aufgeführt wurden.

Rezidive traten ein Jahr nach der Operation noch bei keiner Tumorart in Erscheinung. Sie können aber innerhalb so kurzer Zeit vorkommen: Grant (1948) beschrieb

Tabelle 16

Rezidivhäufigkeit
nach verschiedenen
Beobachtungszeiträumen

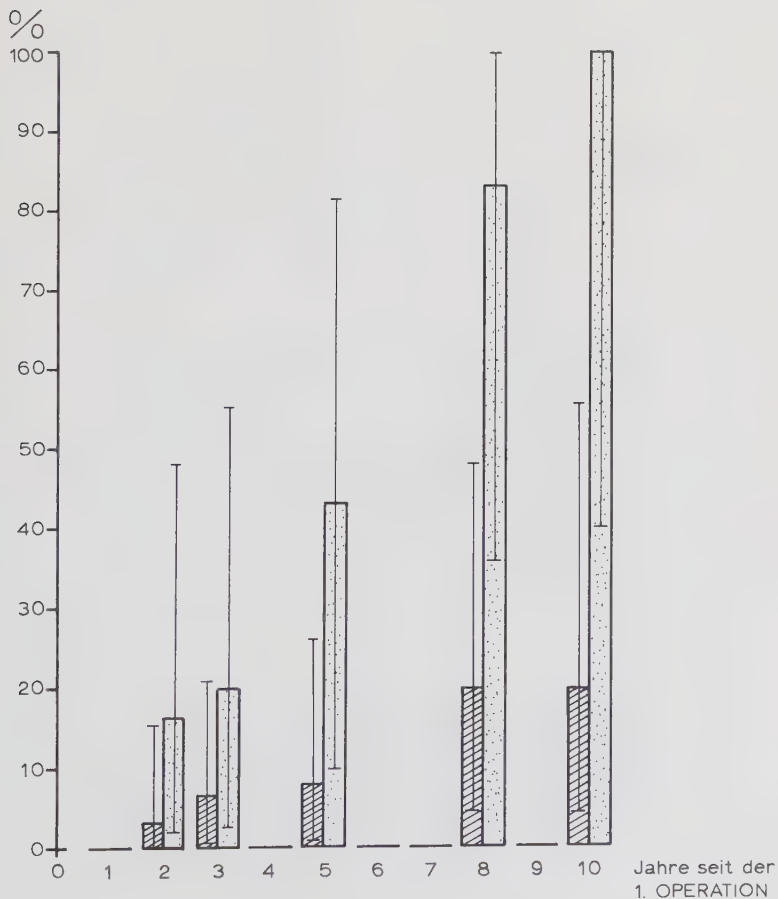
Nach- beobach- tungszeit in Jahren	Tumor- typ	Ausgangs- zahl *	Zahl der Rezidive	Rezidiv- quote in %
1	chro	44	0	0
	mi o	12	0	0
	mi m	8	0	0
	acid	8	0	0
2	chro	35	1	3
	mi o	12	2	17
	mi m	8	0	0
	acid	5	0	0
3	chro	32	2	6
	mi o	10	2	20
	mi m	6	0	0
	acid	5	0	0
5	chro	25	2	8
	mi o	7	3	43
	mi m	5	0	0
	acid	3	0	0
8	chro	15	3	20
	mi o	6	5	83
	mi m	2	0	0
	acid	2	0	0
10	chro	10	2	20
	mi o	3	3	100
	mi m	-	-	-
	acid	1	0	0

* = Zahl der Überlebenden + Zahl der Verstorbenen mit
Rezidiv

chro = chromophobe A., mi o = Mischtypen ohne Akromegalie
mi m = Mischtypen mit Akromegalie, acid = eosinophile A.

Abbildung 6

Rezidivhäufigkeit in % bei chromophoben Adenomen (gestrichelte Säulen) und Mischtypadenomen ohne Akromegalie (gepunktete Säulen) nach verschiedenen Beobachtungszeiträumen mit Angabe der 95 - % - Vertrauensgrenzen für die Häufigkeit



einen Fall, bei dem das Rezidiv innerhalb von 6 Monaten zum Tode führte. Zwei Jahre nach der Operation beträgt die Rezidivhäufigkeit bei chromophoben Adenomen 3 %, bei Mischtypadenomen 17 %. Nach fünf Jahren haben 8 % der Patienten mit einem chromophoben Adenom ein Rezidiv und nach 10 Jahren ist der Anteil auf 20 % gestiegen. Bei den nicht akromegalen Trägern von Mischtypadenomen wächst der Anteil der Rezidive noch stärker: alle nach 10 Jahren noch überlebenden Patienten waren mittlerweile wegen eines Rezidivs ein zweites mal operiert worden. Bei den Mischtypadenomen mit Akromegalie und den eosinophilen Adenomen werden mit steigender Nachbeobachtungszeit die Patientenzahlen so klein, daß keine Aussagen über die Rezidivhäufigkeit zu machen sind. In der Tabelle 16 erscheint in beiden Gruppen überhaupt kein Rezidiv. Eine Patientin mit Mischtypadenom und Akromegalie wurde kürzlich 5 Jahre und 11 Monate nach der Primärkraniotomie ein zweites mal transfrontal operiert. Dieses Rezidiv wurde erst durch die Nachuntersuchungen entdeckt, und der Fall kann deshalb lediglich bis zur Fünfjahresrubrik als lebend und rezidivfrei geführt werden. Immerhin zeigt er, daß auch in diesen Tumorguppen mit einem Auftreten von Rezidiven zu rechnen ist.

Todesursachen

Von den insgesamt beobachteten 100 Patienten sind inzwischen 35 verstorben (33 bis August 1972). 14 Patienten starben innerhalb des ersten Monats nach der Primäroperation, weitere 7 in den nächsten 5 Monaten.

Bis auf zwei hatten alle diese Fälle supraselläre Tumoren von teilweise riesigem Ausmaß, in einigen Fällen auch andere extraselläre Ausdehnungen z.B. frontal, temporal und retrosellär.

Durch zentrales Regulationsversagen aufgrund eines Hirnödems oder hypophysär-hypothalamischer Insuffizienz kamen 14 der 21 innerhalb eines halben Jahres Verstorbenen zu Tode. Bei fünf Patienten waren postoperative intrakranielle Blutungen oder andere cerebrovaskuläre Insulte die Todesursache. Ein Patient starb an den Folgen einer Carotisunterbindung, die wegen Einrisses des Gefäßes beim Versuch der Kapselösung vorgenommen worden war. Ein anderer Patient erlag einer Staphylokokkensepsis, ein weiterer an einer Lungenembolie.

Die übrigen 14 Patienten überlebten ihre Primäroperation von 1 bis 12 Jahren. 7 von ihnen entwickelten Rezidive und starben entweder unmittelbar im Anschluß an die Rezidivoperation oder an dem Rezidiv selbst. Bei den Spättodesfällen ohne Rezidiv konnte die Todesursache dreimal nicht abgeklärt werden. Es handelte sich um einen Patienten mit chromophobem Adenom, der 8 Jahre nach der Operation 62-jährig starb, eine Patientin mit eosinophilem Adenom, die 12 Jahre nach der Operation mit 70 Jahren starb, und um eine Patientin mit eosinophilem Adenom, die zwei Jahre nach der Operation im Alter von 63 Jahren starb.

An einer Ruptur eines Aneurysmas der Art. cerebri media starb 10 Jahre nach der Operation eine 58-jährige Frau (Fall Nr.8). Sie war gestürzt und mit dem Kopf auf den Boden aufgeschlagen. Bei der Sektion wurden noch Restanteile des chromophoben Adenoms eingeschlossen

in Narbengewebe gefunden. Ein Patient starb nur ein Jahr nach der Entfernung des Hypophysenadenoms an einem operativ verifizierten Glioblastom, ein weiterer drei Jahre nach der Hypophysenoperation im Anschluß an einen chirurgischen Eingriff, der wegen eines Darmmalignoms vorgenommen wurde. Eine 43 jährige Patientin (Fall Nr. 39) die 4 1/2 Jahre nach der Primäroperation wegen einer Liquorfistel erneut operiert werden mußte, erlitt drei Wochen nach dem zweiten Eingriff eine tödliche Lungenembolie. Die mikroskopische Untersuchung des Gehirnes zeigte noch Reste bzw. Rezidivanteile eines Hypophysenadenoms (Mischtyp) eingeschlossen in Narbengewebe.

Rezidive

16 Patienten (7 chromophobe Adenome, 8 Mischtypen ohne, 1 Mischtyp mit Akromegalie) mußten wegen erneuten Geschwulstwachstums wieder in eine Klinik aufgenommen werden. Bei einer 18 jährigen Patientin mit chromophobem Adenom wurde die Diagnose eines nicht mehr operablen Rezidivtumors schon ein Jahr nach der Primäroperation gestellt. Alle übrigen Fälle wurden erneut operiert, davon einer in einer auswärtigen Klinik. Andererseits war bei zwei der wegen Rezidivs behandelten Patienten die erste Operation auswärts vorgenommen worden, und zwar einmal eine transfrontale Kraniotomie, einmal eine Radiogoldimplantation (siehe Fall Nr.76, Seite 6). 14 Rezidive traten nach transfrontalen Operationen auf, ein Rezidiv nach einer transssphenoidalen. Eine Bestrahlungsbehandlung war nach dem ersten Eingriff in keinem Falle durchgeführt worden.

Mit einer Ausnahme wurden alle Rezidive auf rechts-frontalem Zugangsweg angegangen. Der transssphenoidal reoperierte Fall war bislang der einzige, bei dem der Tumor ein zweites mal rezidierte:

Fall Nr. 31. Die Patientin suchte im Alter von 47 Jahren wegen Störungen des Sehens einen Arzt auf. Sie habe einen Schatten auf dem linken Auge und müsse sich drehen, um Dinge zu ihrer Linken wahrzunehmen. Andere Beschwerden hatte die Frau nicht. Befund: Visus rechts 5/5-5/7,5, links 1/50, inkomplette bitemporale Hemianopsie. In typischer Weise wurde ein walnussgroßes Mischtyp-adenom, das zu Abplattung und Abwinkelung der Nervi optici geführt hatte, durch rechts-frontale Kraniotomie entfernt, laut Operationsbericht total. Bis auf einen leichten passageren Diabetes insipidus war der postoperative Verlauf normal, schon bald setzte eine wesentliche Besserung des ophthalmologischen Befundes bis zur Normalisierung ein. 6 1/2 Jahre später kam es zu reißenden Kopfschmerzen im Bereich der linken Stirn und einer rapiden Sehverschlechterung. Diesmal fand man bei der psychisch sehr verlangsamt wirkenden Patientin links eine Amaurose, rechts normalen Visus bei beginnendem Halbseitenausfall. Das Luftencephalogramm zeigte einen aus der erweiterten Sella in die basalen Zisternen ragenden Geschwulstkegel mit gleichzeitig erheblicher Ausdehnung im Keilbeinkörper. Mittels einer transnasalen Operation wurden außerordentlich weiche, nekrotische Tumormassen ausgeräumt. Auch jetzt konnte wieder eine wesentliche Besserung des Sehvermögens festgestellt werden, die aber schon nach einem halben Jahr von einer geringfügigen allmählichen Verschlechterung der Befunde bei den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen abgelöst wurde. Außerdem fiel die Verlagerung eines bei dem transnasalen Eingriff gesetzten Operationsclip auf. Schließlich wies der kontrollierende Augenarzt die Patientin, die selbst nicht über Beschwerden klagte und die Zunahme der Gesichtsfeldausfälle nicht bemerkt hatte, 1 1/2 Jahre nach der zweiten Operation erneut in die Klinik ein. Die Untersuchungen ergaben jetzt ein sehr ausgedehntes, inoperables Tumorezidiv, daß sich weit in den dritten Ventrikel hineinwölbte. Als palliative Maßnahme wurde nunmehr eine Torkildsen-Drainage angelegt, da mit einer Blockade der Liquorpassage in absehbarer Zeit zu rechnen war.

Bei 12 Patienten ließ sich die Dauer des rezidivfreien Intervalls, das heißt die Zeit bis zur Verschlechterung des nach der ersten Operation erreichten Zustandes, durch Auswertung der Berichte über die mehr oder weniger regelmäßig durchgeführten Kontrolluntersuchungen ungefähr rekonstruieren. Die Ermittlung eines "rezidivfreien Intervalls" ist nach Hypophysenadenomoperationen deshalb nicht einfach, weil es eine Restitutio ad integrum hier nicht gibt, welche Behandlung auch immer angewendet wird. So können sich nach der Operation verbleibende Defektzustände, kenntlich etwa durch Kopfschmerzen oder Leistungsschwäche und durch erneutes Größerwerden eines verbliebenen Tumoranteils bedingte Symptome überschneiden. Die subjektiven Angaben der Patienten sind äußerst bedeutsam, hängen aber gleichzeitig stark von ihrer endokrinen Gesamtsituation ab. Die Bestimmung des "rezidivfreien Intervalls" ist somit weitgehend Ermessenssache des Untersuchers.

In diesem Zusammenhang sollen zwei wichtige Sachverhalte nicht unerwähnt bleiben. Zum einen sei an die Fälle erinnert, die - Jahre nach ihrer Adenomexstirpation aus anderen Gründen verstorben - seziiert werden konnten, und bei denen der Pathologe dann eine Rezidivgeschwulst vorfand, obwohl diese sich zu Lebzeiten noch durch keinerlei Zeichen verraten hatte (Vgl. Fälle Nr.39, S.72 und Nr. 8 S. 71). Zum zweiten zeigt die Auswertung der Operationsberichte, daß bei genau der Hälfte der Rezidivfälle ausdrücklich "Totalentfernungen" durchgeführt worden waren. Man kann also weder aufgrund des sicheren Eindruckes, den Tumor vollständig entfernt zu haben, noch aufgrund fehlender Symptome sicher sein, eigentliche Rezidivfreiheit im Sinne von Geschwulstfreiheit erzielt zu haben.

Jefferson (1940) meinte dazu: " Although it is comforting to the surgeon to believe that operation has greatly prolonged his patient's life, one must admit that the proliferative abilities of the tumour must always be the deciding factor in a situation where all of it cannot be completely extirpated."

Tabelle 17 Dauer der symptomfreien Intervalle

Intervalle in Jahren			Zahl der Fälle
0	-	< 1	2
1	-	< 2	2
2	-	< 5	3
5	-	< 7	4
		> 12	1

Die durchschnittliche Dauer des rezidivfreien Intervalls betrug 4,5 Jahre, diejenige des Zeitraums zwischen erster und zweiter Operation 5,7 Jahre. Die Rezidivdiagnose wurde bei fast allen Fällen etwa einen Monat vor der erneuten Intervention gestellt. Die Dauer der Rezidivanamnese betrug somit im Mittel etwas mehr als ein Jahr.

In 12 von 15 Fällen war eine Zunahme oder ein Neuauftreten von Sehstörungen der erste Hinweis auf das Rezidiv. Daneben wurde über Verstärkung von Kopfschmerzen, Mattigkeit, erhöhtes Schlafbedürfnis und Leistungsabnahme geklagt. Bis auf die hormonellen Ausfälle, die sich nach einem Eingriff nur in Ausnahmefällen bessern, handelt es sich also im wesentlichen um die gleichen Symptome wie bei dem primären Auftreten von Hypophysenadenomen.

B E S P R E C H U N G

A. Häufigkeit und Ausmaß der suprasellären Ausdehnung

Eindeutige Korrelationen zwischen der Größe von Hypophysenadenomen und einzelnen klinischen Symptomen bestehen nicht in allen Fällen, sodaß aus dem Symptombild keine genügend sicheren Informationen hinsichtlich der Größe und Ausdehnung zu gewinnen sind (Nurnberger und Korey 1953, Samii 1973). Dies belegt schlagend auch ein von Brenner und Sunder-Plasmann (1966) beschriebener Fall eines extrem großen Hypophysenadenoms, das erst durch eine massive Tumorblutung auf sich aufmerksam machte. Da die Kenntnis über die Ausdehnung für die Wahl des geeigneten Therapieverfahrens notwendig ist, müssen solche diagnostischen Methoden angewendet werden, die die Ausbreitung des Tumors zeigen können. Am geeignetsten zu diesem Zweck ist die Encephalotomographie. Sie ist in der Lage, die Abgrenzungen des Tumors, besonders die wegen ihrer Häufigkeit so wichtige supraselläre, exakt anzugeben (Schürmann und Samii 1968).

Es liegt nahe, von vornherein eine Beziehung zwischen der Größe der Tumoren und der Häufigkeit von Komplikationen anzunehmen. Tatsächlich wird diese Annahme auch von allen Autoren aufgrund ihrer Erfahrungen bestätigt, indem sie eine erheblich höhere Operationsmortalität bei suprasellären als bei intrasellären Hypophysenadenomen feststellten. So konnte Jefferson (1940) über eine Operationsmortalität von nur 2 % bei

98 kleinen Adenomen berichten, während sie bei solchen mit extrasellärer Ausdehnung auf 33 % anwuchs (4 von 12 Fällen). Bakay (1950) sah bei intrasellären adenomen eine Operationsmortalität von 6,4 %, bei extrasellären Tumoren von 35 %. Hatten die Geschwülste Ausdehnung weit in den dritten Ventrikel hinein, so wuchs die Mortalität auf 71 %, dagegen verstarb keiner der Patienten mit beidseits unauffälligem Augenbefund. Auch Oberdisse und Tönnis (1953) und Heimbach (1959) ermittelten erheblich höhere Mortalität bei suprasellären Tumoren. Während also über diese Frage Einigkeit herrscht, bestehen Differenzen in den Angaben über die Häufigkeit extrasellären Wachstums und dessen Ausmaß, die durch einen Mangel an vergleichbaren Kriterien bedingt sind. Der Anteil der Fälle mit extrasellärem Wachstum wurde von Jefferson (1940) auf 14 % beziffert (18 von 128 Fällen). Henderson (1939) hatte den gleichen Wert angegeben (51 von 365 Fällen). Oberdisse und Tönnis (1953) sahen in 10,4 % extraselläre Ausdehnung mit Hirnnervenausfällen. Heimbach unterteilte seine Fälle in 37,2 % intraselläre, 27,6 % supraselläre und 35,2 % große supraselläre Tumoren; diese Angaben beziehen sich auf alle Adenomtypen zusammen. Mundinger und Riechert (1967) ermittelten bei 41,3 % der chromophoben Adenome eine intraselläre Lage; bei eosinophilen Adenomen war der intraselläre Anteil höher und betrug 76,9 %.

Da sich aus der Größe der Geschwülste weitgehende Konsequenzen für Indikationsstellung und Operationsplanung ergeben, ist es wünschenswert, möglichst schon praeoperativ quantitative Aussagen über die Ausdehnung der Hypophysenadenome machen zu können. Die Encephalotomographie scheint nach den bisherigen Erfahrungen die

einzig geeignete Methode zu sein, die diese Aufgabe leisten kann. Bei einer Aufgliederung der encephalographischen Befunde des eigenen Untersuchungsgutes in 5 Ausdehnungsgrade entfielen etwas mehr als ein Viertel (6 von 22) der chromophoben Adenome auf diejenige Gruppe mit einer nicht über das Sellaniveau nach oben hinausragenden Ausdehnung. Zum Vergleich mit den Angaben in der Literatur müssen von diesen Fällen zwei abgezogen werden, die andere extraselläre Ausdehnung aufwiesen z.B. paraselläre oder dorsoselläre. Somit verbleiben 4 von 22 (= 18 %) rein intrasellären Tumoren. Mehr als die Hälfte (12 von 22 = 55 %) erreichten den Boden des dritten Ventrikels und stellen damit die Hauptgruppe der chromophoben Adenome. Bei 10 Mischtypadenomen ohne Akromegalie wurde eine so deutliche Häufung bei einem Ausdehnungsgrad wie bei den chromophoben Adenomen nicht beobachtet; sie kamen in allen Größenordnungen mit nahezu gleicher Häufigkeit vor. Während bei den chromophoben nur 2 von 22 Adenomen (= 9 %) eine höher als bis zum Boden des dritten Ventrikels reichende Ausdehnung zeigten (Grade IV und V), betrug der entsprechende Anteil bei den Mischtypen genau die Hälfte. Darunter waren drei extrem große Geschwülste, wie sie bei chromophoben Adenomen überhaupt nicht beobachtet wurden. Ungefähr gleichartige Verteilung weisen auch die Mischtypadenome mit Akromegalie auf. Mit 5 von 8 Tumoren liegt der Hauptanteil der eosinophilen Adenome rein intrasellär. Nur zwei eosinophile Geschwülste gehören zur Gruppe der bis zum Boden des dritten Ventrikels reichenden Adenome, auf die unter den chromophoben mehr als die Hälfte entfielen. Größere Tumoren kamen unter den eosinophilen Adenomen nicht vor. Aufgrund der geringen Anzahl der für die Untersuchung zur Verfügung stehenden Fälle sind die beobachteten Unterschiede statistisch gesehen allerdings unsicher und können durchaus zufällig bedingt sein.

In Übereinstimmung mit Mundinger und Riechert (1967) läßt sich feststellen, daß die eosinophilen Tumoren in höherem Maße auf die Sella begrenzt bleiben als chromophobe Adenome. Ursache für dieses Verhalten sind einmal die auffälligen Veränderungen des äußeren Erscheinungsbildes der Patienten mit eosinophilen Adenomen, die viel früher als die Insuffizienzerscheinungen bei chromophoben Adenomen die Aufmerksamkeit auf die Hypophyse lenken, zum anderen aber sicherlich auch eine primär geringer ausgeprägte Wachstumstendenz. Einige akromegale Patienten weisen nämlich fast genau so lange Anamnesen auf wie die Patienten mit großen chromophoben Adenomen. Als diejenigen Tumoren mit der größten suprasellären Ausdehnung erwiesen sich Mischtypadenome. Darauf hatten auch Younghusband, Horrax, Hurxthal, Hare und Poppen (1952) schon hingewiesen.

B. Überlebens- und Rezidivraten

Tabelle 18 zeigt die Überlebensraten in der Literatur und im eigenen Krankengut. Die Zahlen nennen den Anteil der Überlebenden in % der behandelten Fälle.

Tabelle 18 Überlebensraten

Autor	Nachbeobachtungszeiten in Jahren							
	1	2	3	4	5	6	8	10
Younghusband, Horrax u. Mitarbeiter (1952)	81				72			
Jackson (1958)					81			43
Heimbach (1959)	86		89		84			68
Bakay (1950)								
chromophobe A.		81		75		79		76
eosinophile A.		76		64		57		54
zusammen		80		73		75		73
Eigene Fälle								
chromophobe A.	79	71	67		73		62	53
eosinophile A.	80	63	71		60		(67)	(100)
alle Typen zus.	78	72	71		69		64	62

Ein deutlicher Unterschied zwischen den einzelnen Adenomtypen konnte im eigenen Krankengut nicht festgestellt werden. Zum Vergleich wurden deshalb auch die sich auf die Gesamtzahl aller Adenome beziehenden Prozentsätze angeführt. Übereinstimmend ist die Sterblichkeit innerhalb des ersten Jahres nach der Operation in allen beschriebenen Tumorserien sehr hoch (ca. 15-20 %). Dafür sind operationsbedingte Komplikationen oder die Hypophyseninsuffizienz anzuschuldigen, wie die Einzelbetrachtung der Todesursachen zeigt.

Eine Senkung der hohen Frühmortalität ist möglich, wenn alle Tumoren mit großer extrasellärer Ausdehnung von der Operation ausgeschlossen werden. Nach Heimbach (1959) sank so die Operationsmortalität auf 4,3 %. Mit zunehmender Tumorgroße werden aber auch die Bedingungen für die als Alternative verbleibende Strahlenbehandlung immer ungünstiger, sodaß man bei konsequentem Ausschluß der Träger großer Tumoren diesen Kranken keine wirksame Behandlung mehr anzubieten hat. Manche Fälle zeigen jedoch, daß selbst bei starker suprasellärer Ausdehnung durchaus gute Erfolge möglich sind, wenn das hohe Risiko der Operation eingegangen wird. In unserem Krankengut überlebten alle Patienten, deren Adenome den Boden des dritten Ventrikels anhuben, die Operation; die Nachbeobachtungszeiten betragen bei zwei Fällen fünf Jahre, bei den übrigen ein, drei und vier Jahre. Von den vier Fällen mit Ausdehnungsgrad V (bis zum Foramen Monroi) lebt eine Patientin fünf Jahre nach ihrer Operation noch (s. Fall Nr. 59, S.23), die anderen starben 2 Monate, 6 Monate und 4 1/2 Jahre nach der Operation.

Nach Ablauf des ersten Jahres verlangsamt sich die Verminderung der Überlebensraten, und der weitere Abfall in den nächsten fünf bis sechs Jahren ist hauptsächlich durch die Entwicklung von Rezidiven und die damit verbundenen Operationsrisiken bedingt. Mit zunehmender Zeitspanne gewinnen dann andere, nicht mit

der Erkrankung in Verbindung stehende Ursachen für die weitere Abnahme der Überlebensrate an Bedeutung. Faßt man die Angaben in der Tabelle 18 zusammen, so kann gesagt werden, daß 60 - 85 % aller wegen eines Hypophysenadenoms offen transkranieell operierten Patienten die Operation um mehr als fünf Jahre, 50 - 70 % um mehr als 10 Jahre überleben.

Präzise Angaben über die Rezidivhäufigkeit sind aus der Literatur schwer zu erlangen, da sich die Angaben nicht auf einen bestimmten Nachbeobachtungszeitraum beziehen und deshalb nicht miteinander verglichen werden können. Bakay (1950) schrieb, eine exakte Rezidivrate sei deshalb kaum anzugeben, weil Rezidive auch noch viele Jahre nach der Primäroperation auftreten könnten. Unter seinen Fällen traten bei einem Adenom erst nach acht Jahren die Symptome des Rezidivs auf, im vorliegenden Material betrug das längste rezidivfreie Intervall 12 Jahre! Nach Bakay mußten von den 292 Hypophysenadenomträgern aus der Serie Olivecronas 13 Patienten erneut operiert werden: 12 (von 232 = 5,2 %) mit chromophobem und 1 (von 55 = 2 %) mit eosinophilem Tumor. Bei neun weiteren, nicht erneut operierten Fällen sprachen die klinischen Zeichen oder Sektionsergebnisse für ein Rezidiv. Für einen Verlauf von mehr als fünf Jahren schätzt Bakay die Rezidivrate bei chromophoben Adenomen auf 10 bis 15 %, bei eosinophilen (einschließlich der Mischtypen) auf 20 %. Dott und Bailey (1925) hatten 34 Rezidive nach 162 Operationen, Ray und Patterson (1962) 5 nach 77. Im Krankengut Cushings (nach Henderson 1939) hatten die Rezidivraten nach transfrontaler Operation 35 % und nach transsphenoidaler Operation 68 % betragen; durch Einführung einer Nachbestrahlung

ließ sich der Rezidivanteil auf 13 bzw. 48 % senken. Mundinger und Riechert (1967) hatten bei 21 von 128 Patienten nachoperiert.

Marguth und Nover (1964) fanden im Patientengut von Tönnis unter 476 transfrontal operierten Fällen 41 Rezidive. Für ihre Untersuchung der Frage, welche Adenome zur Rezidivierung neigen, standen ihnen die Unterlagen über 45 Rezidive zur Verfügung. Sie kamen zu bemerkenswerten Ergebnissen: obwohl chromophobe Adenome unter den zum ersten mal operierten Geschwülsten überwogen, betrug ihr Anteil an den Rezidiven mit 5 Fällen nur 11 %, während es sich bei den übrigen 40 = 89 % um gemischtzellige Adenome handelte. Unter den Rezidiven befand sich kein rein eosinophiler Tumor!

Im eigenen Krankengut wurden 16 Rezidive beobachtet, 7 bei chromophoben, 9 bei gemischtzelligen Adenomen. Somit zeigt sich auch in unserem Untersuchungsmaterial bei den Rezidivtumoren eine Verschiebung zugunsten der Mischtypen im Vergleich zu ihrem geringeren Anteil bei der Ausgangszahl (60 chromophobe : 28 gemischtzelligen Adenomen). Weiterhin besteht in dem Punkt Übereinstimmung, daß kein rein eosinophiles Adenom unter den Rezidiven gefunden wurde. Allerdings können daraus nur mit aller Vorsicht Schlüsse gezogen werden, da die Gesamtzahl azidophiler Adenome zu klein war, um eine Rezidivrate bestimmen zu können. Nur 5 eosinophile Geschwülste hatten Nachbeobachtungszeiten von mindestens fünf Jahren, selbst wenn die tatsächliche Rezidivquote 20 % betrüge, wäre das Fehlen eines Rezidivs bei dieser kleinen Ausgangszahl nicht unwahrscheinlich. Immerhin legt der Befund von Marguth und Nover nahe, für die rein eosinophilen Adenome die Rezidivrate nicht höher als für rein chromophoben

Adenome zu veranschlagen. Wenn dieser Ansicht die oben angegebenen Werte von Bakay zu widersprechen scheinen, beruht dies vermutlich darauf, daß eosinophile und gemischtzellige Adenome zusammen erfaßt sind.

Die Angabe vergleichbarer Rezidivquoten hat zur Voraussetzung, daß sich die Prozentzahlen nicht auf die Gesamtzahl der behandelten Fälle beziehen, sondern auf diejenigen Fälle mit einer festen Nachbeobachtungszeit. Da es sich bei Hypophysenadenomen meist um solide, stetig wachsende Tumoren handelt, ist beispielsweise zu erwarten, daß sich 4 Jahre nach der Operation mehr Rezidive manifestiert haben als nach 2 Jahren. Die Rezidivquoten sind also keineswegs konstant sondern abhängig von der Nachbeobachtungszeit. Wir haben versucht, diese zeitliche Abhängigkeit zu berücksichtigen und die Rezidivquoten nach mehreren postoperativen Zeitabschnitten getrennt für die verschiedenen Adenomtypen zu bestimmen. Chromophobe Adenome hatten nach zwei Jahren eine Rezidivhäufigkeit von 3 %, gemischtzellige Adenome ohne Akromegalie aber schon eine solche von 17 %! Fünf Jahre nach dem Eingriff hatten 8 % der chromophoben und 43 % der Mischtypen ohne Akromegalie erneut operiert werden müssen. Nach 10 Jahren hatten sämtliche Mischtypadenome ein Rezidiv entwickelt, und bei chromophoben Adenomen betrug die Rezidivquote 20 %.

Die auf diese Weise für einen Zeitraum von 10 Jahren bestimmten Rezidivraten im eigenen Krankengut zeigen eine bedeutend höhere Rezidivneigung der Mischtypadenome ohne Akromegalie im Vergleich zu den chromophoben Adenomen, wobei jedoch zu berücksichtigen ist, daß die Rezidivraten an sehr kleinem Beobachtungsgut

ermittelt wurden, das möglicherweise nicht repräsentativ ist, und die Werte statistisch gesehen somit nicht gesichert sind. Das Ergebnis bestätigt die Befunde von Marguth und Nover (1964), die eine besonders hohe Rezidivneigung der Mischtypadenome nicht aufgrund einer Berechnung der Rezidivraten, sondern aufgrund der Häufigkeit von Mischtypen unter den Rezidiven angenommen hatten. Da die Mischtypen auch diejenige Gruppe war, die die am stärksten suprasellär entwickelten Geschwülste stellte, liegt es nahe, eine Beziehung zwischen den beiden Faktoren anzunehmen und eine besonders ausgeprägte Wachstumspotenz gerade diesem Tumortyp zuzurechnen. Diese Beziehung zwischen Größe und Rezidivhäufigkeit, die auch von Heimbach (1959) an seinen Rezidivfällen konstatiert worden war, erklärt sich bei einigen Fällen natürlich einfach daraus, daß eine vollständige Tumorentfernung technisch umso schwieriger ist, je weiter der Tumor sich ausgedehnt hat. Wenn etwa Geschwulstgewebe die Arteria carotis ummauert hat oder enge Verwachsungen mit dem Hypothalamus bestehen, kann der Chirurg wegen des außerordentlichen Risikos gezwungen sein, einzelne Tumorteile an ihrem Sitz zu belassen, womit aber schon die Grundlage für spätere Rezidiventwicklung gegeben ist. Für eine direkte Untersuchung der Beziehungen zwischen den einzelnen Graden suprasellärer Ausdehnung und der Rezidivhäufigkeit, die nach dem oben gesagten nahe gelegen hätte, erwies sich die Zahl der Fälle als zu klein, da nur bei einem Teil der Patienten Luftencephalogramme mit Schichtaufnahmen angefertigt worden waren, und gerade dieser Teil die kürzeren Nachbeobachtungszeiten hatte.

Der Vergleich der Rezidivhäufigkeit der Adenomtypen untereinander und die absolute Höhe der Rezidivraten der Mischtypadenome ohne Akromegalie sollte zu besonderer Aufmerksamkeit gegenüber Patienten, die wegen eines Mischtypadenoms operiert worden sind, bei den postoperativen Nachkontrollen veranlassen; und zwar nicht nur in den ersten Jahren nach der Operation sondern auch später noch. Denn wenn auch von den meisten Autoren festgestellt wird, der überwiegende Teil der Rezidive trete innerhalb von fünf Jahren auf (Henderson 1939, Bakay 1950, Zülch 1956, Ray und Patterson 1962, Marguth und Nover 1964), so heißt das keineswegs, daß nach dieser Zeit für den einzelnen bisher Überlebenden Patienten die Gefahr, an einem Rezidiv zu erkranken, sich verringert hätte. Soweit erkennbar steigen die Rezidivraten im eigenen Krankengut bis zur untersuchten Zeit von 10 Jahren ständig und es gibt keinen Grund, anzunehmen, warum sie das bei längerer Verfolgung nicht weiter tun sollten. Zum Beispiel mußte einer der 15 Patienten mit chromophobem Adenom, deren Nachverfolgungszeit mehr als zehn Jahre beträgt, nach dieser Zeit noch wegen eines Rezidivs operiert werden. Bei nicht akromegalen Trägern von Mischtypadenomen, die die Operation um fünf Jahre überlebten, wird die Gefahr sogar so groß, daß es nur eine Frage der Zeit zu sein scheint, bis die Entwicklung des Rezidivs offenbar wird. Der weitere Krankheitsverlauf der Träger gemischt-zelliger Adenome mit bisher erst kurzer Nachbeobachtungszeit wird zeigen, ob die an einer relativ kleinen Anzahl von Fällen gewonnenen Befunde verallgemeinert werden können. Da keiner der Patienten des vorliegenden Krankengutes, die ein Rezidiv entwickelten, nach der

Primäroperation bestrahlt worden war, könnte möglicherweise durch diese Maßnahme die hohe Rezidivneigung, ähnlich wie bei den von Henderson (1939) beschriebenen Patienten, gesenkt werden.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Nach einer kurzen einleitenden Übersicht über die Entwicklung der Hypophysentumorchirurgie wurden die pathologischen Eigenschaften der Hypophysenadenome, die durch sie hervorgerufenen Krankheitsbilder und die wichtigsten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten anhand von Angaben aus der Literatur und eines eigenen Krankengutes von 100 Patienten dargestellt.

Die Untersuchung der suprasellären Ausdehnung mit Hilfe der Pneumencephalotomographie ergab, daß die meisten Hypophysenadenome im eigenen Krankengut zur Zeit des Therapiebeginnes schon aus der Sella turcica herausgewachsen waren und den Boden des dritten Ventrikels erreichten. Zwischen den einzelnen Tumorarten bestanden deutliche Unterschiede: Nur 6 von 22 chromophoben Adenomen lagen intrasellär, während der Überwiegende Anteil der eosinophilen Adenome (5 von 8) die Sella noch nicht verlassen hatte. Statistisch gesehen ist der beobachtete Unterschied jedoch aufgrund des geringen Beobachtungsumfanges unsicher und nicht ohne weiteres zu verallgemeinern. Die absolut größten Geschwülste befanden sich unter den gemischtzelligen Adenomen.

Der Vergleich der Rezidivhäufigkeit in unserem Krankengut zeigte eine höhere Rezidivneigung bei den Trägern gemischtzelliger Adenome ohne Akromegalie als bei den Trägern chromophober Adenome. Der Rezidivanteil betrug nach fünf Jahren bei chromophoben Adenomen 2 von 25 Fällen, bei nicht akromegalen Mischtypadenomen dagegen 3 von 7 Fällen. Die Ausgangszahlen sind jedoch so klein, daß das Ergebnis nicht als statistisch hin-

reichend gesichert gelten kann. Hinsichtlich der Überlebensraten ergaben sich zwischen den einzelnen Adenomtypen keine wesentlichen Unterschiede. Von allen Adenomkranken des vorliegenden Untersuchungsgutes zusammen lebten fünf Jahre nach der Operation noch 69 %, 10 Jahre nach der Operation noch 63 % der transfrontal operierten Patienten.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

Amici, R. :

Disturbi psichici in corso di tumori ipofisari:
163 osservazioni.
Sist. nerv. 12, 50-60 (1960)

Atkinson, F.R.B. :

Akromegalie.
London 1932

Bailey, O.T. and E.C. Cutler :

Malignant adenomas of the chromophobe cells of the
pituitary body.
Arch.Path. 29, 368-399 (1940)

Bailey, P. and H.Cushing :

The microscopical structure of adenomas in akromegalic
dyspituitarism (fugitive acromegaly).
Am. J. Path. 4, 545-565 (1928)

Bailey, P. and L.M. Davidoff :

Concerning the microscopic structure of the hypophysis
cerebri in akromegaly.
Am.J. Path. 1, 185-207 (1925)

Bakay, L. :

The results of 300 pituitary adenoma operations
(Prof.Herbert Olivecrona's series).
J. Neurosurg. 7, 240-255 (1950)

Bakay, L. and B.C. Bean :

Relative diagnostic value of air study and angio-
graphy in suprasellar masses.
J. Neurosurg. 20, 729-739 (1963)

Bakay, L. and J.C. White :

Pneumoencephalographie in chromophobe adenomas of the
hypophysis.
J. Neurosurg. 10, 284-296 (1953)

Benda, C. :

Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie
der menschlichen Hypophysis cerebri.
Berl.klin.Wschr. 37, 1205-1210 (1900)

Blickensdorfer, E. :

Genealogie und Psychopathologie bei 51 Akromegalen.
Acta endocr. (Kbh.) 13, 123-137 (1953)

Brenner, H. und M. Sunder-Plassmann :

Beitrag zur Klinik apoplektiformer Hypophysenge-
schwülste.
Chirurg 37, 229-231 (1966)

Bressler, H. :

Die Krankheiten des Gehirns und der äußeren Kopf-
bedeckungen.
Berlin 1839

Brilmayer, H., F. Marguth und W.Müller :

Das Mischtypadenom und seine Abgrenzung gegen den
chromophoben Hypophysentumor.
Acta neuroveg. (Wien) 15, 352- 373 (1957)

Brougham, M., A.P. Heusner and R.D. Adams :

Acute degenerative changes in adenomas of the
pituitary body with special reference to pitu-
itary apoplexy.
J. Neurosurg. 7, 421-439 (1950)

Burian, K. :

Das zweizeitige endokranio-transsphenoidale Vor-
gehen bei Hypophysentumoren.
Mschr. Ohrenheilk. 106, 23-26 (1972)

Costello, R.T. :

Subclinoidal adenoma of the pituitary gland.
Amer. J. Pathol. 12, 205-216 (1936)

Crowe, S.J., H.Cushing and J. Homans :

Experimental hypophysektomy.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 21, 127-169 (1910)

Cushing, H. :

Surgical experiences with pituitary disorders.
J. Amer. med. Ass. 63, 1515-1525 (1914)

Cushing, H. :

The basophil adenomas of the pituitary body
and their clinical manifestations (pituitary
basophilism).
Bull. Johns Hopk. Hosp. 50, 137-195 (1932)

Cushing, H. :

Intracranielle Tumoren.
Berlin 1935

Dandy, W.E. :

Hirnehirurgie.
Leipzig 1938

Davidoff, L.M. :

Studies in acromegaly. III. The anamnesis and
symptomatology in one hundred cases.
Endocrinology 10, 461-483 (1926)

Davidoff, L.M. and H. Cushing :

Studies in acromegaly. VI. Disturbances of
carbohydrate-metabolism.
Arch. intern. Med. 39, 751-779 (1927)

Davidoff, L.M. and B.S. Epstein :

The abnormal pneumencephalogram.
Philadelphia 1950

Davidoff, L.M. and E.H. Feiring :

Surgical treatment of tumors of the pituitary
body.
Amer. J. Surg. 75, 99-136 (1948)

Dott, N.M. and P. Bailey :

A consideration of the hypophysial adenomata.
Brit. J. Surg. 13, 314-366 (1925)

Erdheim, J. :

Pathologie der Hypophysengeschwülste.
Erg.allg. Pathol. u. pathol.Anat. 21, 482-561 (1926)

Evans, H.M. and J.A. Long :

Characteristic effects upon growth, oestrus and
ovulation induced by the intraperitoneal administra-
tion of fresh anterior hypophyseal substance.
Proc. Nat. Acad. Sc. 8, 38-39 (1922)

Feiring, E.H., L.M. Davidoff and H.M. Zimmermann :

Primary carcinoma of the pituitary.
J. Neuropath. exp. Neurol. 12, 205-223 (1953)

Fischer, P.A. :

Hypophysenadenome. Psychopathologie u.Endokrinologie.
Stuttgart 1963

Fraenkel, A., E. Stadelmann und C.Benda :

Klinische und anatomische Beiträge zur Lehre von
der Akromegalie.
Dtsch.med. Wschr. 27, 513-517, 536-537, 564-566 (1901)

Frazier, C.H. :

An approach to the hypophysis through the anterior
cranial fossa.
Ann. Surg. 57, 145-150 (1913)

Frazier, C.H. and F.G. Grant :

Pituitary disorders. A digest of one hundred cases
with remarks on the surgical treatment.
J.Amer. med. Ass. 85, 1103-1106 (1925)

Grant, F.C. :

Surgical experiences with tumors of pituitary gland.
J.Amer.med. Ass. 136, 668-672 (1948)

Guarnaschelli, J.J. and A. Talalla :

Pituitary apoplexy a case report.
Bull. Los Angeles Neurol.Soc.37, 12-18 (1972)

Handelsmann, J.W. and V. Horsley :

Preliminary note on experimental investigations
on the pituitary body.
Brit.Med. J. 2, 1150-1151 (1911)

Heimbach, S.B. :

Follow-up studies on 105 cases of verified
chromophobe and acidophile pituitary adenomata
after treatment by transfrontal operation and
X-ray irradiation.
Acta Neurochir. (Wien) 7, 101-155 (1959)

Heuer, G.J. :

Surgical experieeces with an intracranial
approach to chiasmal lesions.
Arch. Surg. 1, 368-381 (1920)

Henderson, W.R. :

The pituitary adenomata. A follow-up study of
the surgical results in 338 cases
(Dr.Harvey Cushing's series).
Brit. J. Surg. 26, 809-921 (1939)

Hirsch, O. :

Endonasal method of removal of hypophyseal tumors.
With report of two succesfull cases.
J.Amer.med.Ass. 55, 772-774 (1910)

Hirsch, O. :

40 Jahre transsphenoidale Operationen von Hypo-
physentumoren.
Wien. klin. Wschr. 62, 640-644 (1950)

Hirsch, O. :

Hypophysentumoren - ein Grenzgebiet.
Acta neurochir. (Wien) 5, 1-10 (1957)

Horrax, G., H.F.Hare, J.L. Poppen, L.M. Hurxthal and
O.Z. Younghusband :

Chromophobe pituitary tumors. II. Treatment.
J.clin.Endocr. 12, 631-641 (1952)

Horsley, V. :

On the technique of operations on the central
nervous system.
Brit.Med. J. 2, 411-423 (1906)

Jackson, H. :

Discussion on pituitary tumors.
Proc. Roy. Soc. Med. 51, 907-916 (1958)

Jefferson, G. :

Extrasellar extensions of pituitary adenomas.
Proc. Roy. Soc. Med. 33, 433-458 (1940)

Jores, A. :

Krankheiten der Hypophyse und des Hypophysen-
zwischenhirnsystems. In: Handbuch der inneren
Medizin Bd. VII, Teil 1, hrsg. von v.Bergmann, G.,
W. Frey und H. Schwiegl
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1953

Kraus, E.J. :

Die Hypophyse. In: Handbuch der speziellen
pathol. Anatomie und Histologie, Bd. VIII,
hrsg. von Henke, F. und O. Lubarsch
Berlin 1926

Krause, F. :

Freilegung der Hypophyse.
Dtsch. Klin. 8, 1004 (1905)

Krueger, E.G., S.M. Unger and B. Roswitt :

Hemorrhage into pituitary adenoma with spontaneous
recovery and reossification of the sella turcica.
Neurology (Minneap.) 10, 691-696 (1960)

Krueger, E.G. and S.M. Unger :

Extrasellar extension of pituitary adenomas:
clinical and neuroradiological considerations.
Amer. J. Roentgenol. 98, 616-630 (1966)

Kurland, L.T. :

The Frequency of intracranial and intraspinal neo-
plasms in the resident population of Rochester,
Minnesota.
J. Neurosurg. 15, 627-641 (1958)

Lepoivre, J., J. Schmitt, B. Pierson, D. Barrucand et F. Heully :

Adenocarcinome hypophysaire d'évolution aiguë:
syndrome initial de panhypopituitarisme.
Rev. Neurol. 111, 537-544 (1964)

List, C.F., J.R. Williams and G.W. Balyeat :

Vascular lesions in pituitary adenomas
J. Neurosurg. 9, 177-187 (1952)

Marguth, F. und A. Nover :

Morphologie und Klinik der Hypophysenadenom-
rezidive.
Acta Neurochir. (Wien) 11, 716-730 (1964)

Marie, P. :

Sur deux cas d'acromégalie hypertrophie singulière
non congénitale des extrémités supérieures, in-
férieures et céphaliques.
Rev. Med. (Paris) 6, 297-333 (1886)

McArthur, L.L. :

An aseptic surgical access to the pituitary body
and its neighborhood.
J. Amer. Med. Ass. 58, 2009-2013 (1912)

McLean, A.J. :

Pituitary tumors. In: Handbuch der Neurologie
Bd. XIV hrsg. von Bumke, O. und O.Foerster
Berlin 1936

Minkowski, O. :

Über einen Fall von Akromegalie.
Berl. Med. Wschr. 24, 371-374 (1887)

Moberg, A. :

Maligner metastasierender Hypophysentumor.
Zbl. allg. Path. 98, 314 (1958)

Moberg, A. :

A case of pituitary chromophobe adenoma with
metastases in the heart.
Acta path. mikrobiol. Scand. 45, 243-249 (1959)

Müller, W. :

Ein Beitrag zum Ausbreitungsweg der Hypophysenadenome.
Virchows Arch. 293, 253-256 (1934)

Müller, W. :

Zur Frage der hypophysären Tumoren vom Mischtyp.
Acta neuroveg. (Wien) 8, 451-465 (1954)

Müller, W. und H. Pia :

Zur Klinik und Ätiologie der Massenblutungen
in Hypophysenadenomen.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 170, 326-336 (1953)

Müller, W. und G. Uvdarhelyi :

Über Kolloidentartung und Verkalkung von Tumorzellen in Hypophysenadenomen.
Endokrinologie 32, 129-136 (1955)

Mundinger, F. und T. Riechert :

Hypophysentumoren.
Stuttgart 1967

Nadjmi, M. :

Stereotaktische Hypophysenimplantation von
Yttrium 90 auf transorbitalem Zugangsweg.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 193, 73-96 (1968)

Nover, A. :

Augensymptome bei Hypophysenadenomen.
Dtsch. med. Wschr. 87, 1381-1384 (1962)

Nurnberger, J.I. and S.R. Korey :

Pituitary chromophobe adenomas
New York 1953

Oberdisse, K. und W. Tönnis :

Pathophysiologie, Klinik und Behandlung
der Hypophysenadenome.
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. N.F. 4, 975-1057 (1953)

Poppen, J.L. :

Changing concepts in the treatment of
pituitary adenomas.
Bull. N.Y. Acad. Med. 19, 21-36 (1963)

Rasmussen, A.T. :

The percentage of the different types of cells in the anterior lobe of the hypophysis in the adult human female.

Am. J. Path. 9, 459-471 (1933)

Ray, B.S. and R.H. Patterson, jr. :

Surgical treatment of pituitary adenomas.

J. Neurosurg. 19, 1-8 (1962)

Roth, R. :

Beitrag zur Kasuistik der Hypophysentumoren.

Beitr. path. Anat. 67, 309-328 (1920)

Röttgen, P. und G. Peters :

Über "Massenblutungen" in Hypophysenadenomen.

Zbl. Neurochir. 12, 65-73 (1952)

Ruf, H. :

Über die transfrontale Freilegung der Sellaregion.

Dtsch.med. Wschr. 44, 2233-2236 (1970)

Saucerotte, N. (1772) zit. nach A. Jores

Samii, M., K. Schürmann und K.H. van de Weyer :

Zur Diagnostik der Tumoren des Clivus.

Ref. Deutscher Röntgenkongress Baden-Baden, 1967

Samii, M., K. Jork und K. Schürmann :

Die Pneumencephalo-Tomographie in der Differentialdiagnostik tumoröser und entzündlicher sellanaher Prozesse.

Klin. Mbl. Augenheilkunde 153, 761-770 (1968)

Samii, M., K.H. van de Weyer und K.Schürmann :

Die Cisterno-Tomographie in der Diagnostik infratentorieller Raumforderungen.

Der Radiologe 8, 373-374 (1968)

Samii, M., K.H. van de Weyer und K.Schürmann :

Das normale und pathologische Röntgenschnittbild der präpontomedullären und interpedunkulären Zisternen.

Fortschr. Röntgenstr. 108, 515-522 (1968)

Samii, M., K.Schürmann und K.H. van de Weyer :

Primärer Clivustumor und dorsoselläres Adenom.
Ref. Deutscher Neurochirurgenkongress Göttingen
1968. In: Fortschritte auf dem Gebiet der Neuro-
chirurgie S. 164-168, hrsg. von Bushe, K.A.
Stuttgart 1970

Samii, M. :

Fortschritte in der Röntgendiagnostik der
Hypophysenadenome.
1973 (im Druck)

Schloffer, H. :

Erfolgreiche Operation eines Hypophysentumors
auf nasalem Wege.
Wien.klin. Wschr. 20, 621-624 (1907)

Schnitker, M.T. and H.B. Lehnert :

Apoplexy in a pituitary chromophobe adenoma.
J. Neurosurg. 9, 210-213 (1952)

Scholz, D.A., C.F. Gastineau and E.G. Harrison :

Cushing's syndrome with malignant chromophobe
tumor of the pituitary and extracranial metastasis:
Report of case.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 37, 31-42 (1962)

Schürmann, K. :

Psychische Veränderungen bei krankhaften Prozessen
im Bereich des Chiasma opticum.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 165, 35-55 (1951)

Schürmann, K. und M. Samii :

Die Pneumocisternographie mit Tomographie der
sagittalen Mittelebene in der Diagnostik der
medianen intracraniellen Tumoren.
Acta neurochir. 16, 173 (1967)

Schürmann, K. und M. Samii :

Die Bedeutung der Pneumo-Cisterno-Tomographie
für die Diagnostik der Hypophysenadenome mit
atypischem Sitz.
Neurochirurgia (Stuttgart) 11, 137-149 (1968)

Solitare, G.B. and P. Jatlow :

Adenohypophysial carcinoma. Case report.
J. of Neurosurg. 26, 624-632 (1967)

Suchenwirth, R. und E. Bues :

Galoktorrhoe als Leitsymptom bei Hypophysenadenomen.
Endokrinologie 41, 66-75 (1961)

Tiwisina, T. und V. Brockhoff :

Paraselläre Hypophysengeschwülste mit
Sinus cavernosus - Syndrom.
Acta neurochir. (Wien) 14, 154-170 (1966)

Tönnis, W. :

Das klinische Bild der verschiedenen Hypophysen-
adenome. In: Handbuch der Neurochirurgie Bd. IV/3
hrsg. von Olivecrona, H. und W. Tönnis
Berlin 1962

Tönnis, W., W. Müller und H. Brilmayer :

Zur Problematik der "mixed types" der Hypophysen-
adenome (Ein Vorschlag zur Aufteilung der chromo-
phoben Adenome).
Acta endocr. (Kbh.) 13, 227-230 (1953)

Tönnis, W., K. Oberdisse und E. Weber :

Bericht über 264 operierte Hypophysenadenome.
Acta neurochir. (Wien) 3, 113-130 (1953)

Vosskühler, P. :

Weitere Beiträge zur Ausbreitung der Hypophysen-
adenome.
Z. ges. Neurol. Psychiat. 169, 444-451 (1940)

Weinberger, L.M., F.H. Adler and F.C. Grant :

Primary pituitary adenoma and the syndrome of
the cavernosus sinus.
Arch. Opthal. 24, 1197-1235 (1940)

White, J.C. and S. Warren :

Unusual size and extension of a pituitary adenoma.
Case report of a chromophobe tumor with unusually
extensive compression of the base of the brain, and
review of the literature on the pathways of extension
of these tumours.

J. Neurosurg. 2, 126-139 (1945)

Younghusband, O.Z., G. Horrax, L.M. Hurxthal, H.F. Hare and
J.L. Poppen :

Chromophobe pituitary tumors. I. Diagnosis.
J. clin. Endocr. 12, 611-630 (1952)

Zülch, K.J. :

Pathologie der raumbeengenden intracraniellen
Tumoren. In: Handbuch der Neurochirurgie Bd. III
hrsg. von Olivecrona, H. und W. Tönnis
Berlin 1956

L e b e n s l a u f

Am 18. September 1946 wurde ich als Sohn des Metzgermeisters Anton Schmitz und seiner Ehefrau Anneliese, geborene Dirksmeyer, in Köln geboren. Von 1953 bis 1957 besuchte ich die Volksschule in Köln-Stammheim und wechselte dann über zum staatlichen humanistischen Gymnasium in Köln-Mülheim. An dieser Schule bestand ich 1966 die Reifeprüfung.

Im Sommer-Semester 1966 begann ich in Köln das Studium der Medizin, verbrachte während des klinischen Teils zwei Semester an der Universität Bern und bestand das medizinische Staatsexamen am 19. November 1971 an der Universität Köln.

Von Juni bis Dezember 1972 arbeitete ich als Medizinalassistent in der 1. Medizinischen Universitätsklinik Mainz und von April 1973 bis Januar 1974 zunächst als Medizinalassistent, später dann als Assistent in der chirurgischen Abteilung im Kreiskrankenhaus Idstein.

Seit April dieses Jahres leiste ich meinen Pflichtwehrdienst als Truppenarzt in Wunstorf bei Hannover.

Mainz, im Juni 1974

